BASISCH ALKYLIERTE DIBENZOCHINUCLIDINE

Mögliche Modellsysteme zur Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung tricyclischer Antidepressiva

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

ILSE RENNER
aus Berlin

Berlin 1977

BASISCH ALKYLIERTE DIBENZOCHINUCLIDINE

Mögliche Modellsysteme zur Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung tricyclischer Antidepressiva

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

ILSE RENNER

aus Berlin

Berlin 1977

1. Gutachter: Prof.Dr. H.Fenner

2. Gutachter: Prof.Dr. G.Manecke

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 8. 1977

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas danke ich Helmut Fenner (Freie Universität Berlin).

Hellmuth Hans Rößler (Berlin) und Norbert Busch (Frankreich) danke ich herzlich für kameradschaftliche Diskussionsbeiträge.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Frau Anne-Lore Rusch für ihren stets unermüdlichen Einsatz beim Nacharbeiten der Ausgangssubstanzen, der mitentscheidend für den Abschluß der vorliegenden Dissertation war.

Gedruckt mit Unterstützung der Ernst-Reuter-Gesellschaft der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

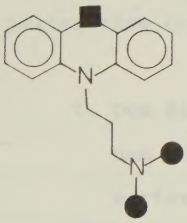
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2.	SYNTHESEN UND EIGENSCHAFTEN VON DIBENZO[be]-1-AZA-BICYCLO[2.2.2]OCTADIENEN	6
2.1.	Synthese und Eigenschaften des unsubstituierten Dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadiens	7
2.2.	Synthesen und Eigenschaften von 11- und 12-substituierten Dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadienen	33
2.2.1.	Synthesen und Eigenschaften 11-substituierter Dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadiene	36
2.2.2.	Synthesen und Eigenschaften von 12-Aminomethyl- und 12-Aminoethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadienen	92
3.	SCHLUSSDISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	138
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	142
5.	LITERATURVERZEICHNIS	182
5.1.	Referenzen	182
5.2.	Lehr- und Fachbuchliteratur zur Spektroskopie	187

Digitized by the Internet Archive
in 2026

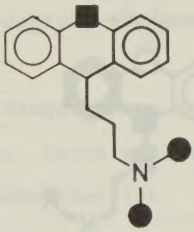
https://archive.org/details/IA41549616_0055

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

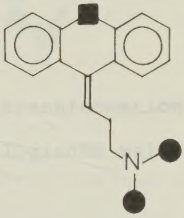
Beim Versuch, die Reihe der tricyclischen Antidepressiva strukturchemisch zu klassifizieren, entstanden einige Hypothesen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen in dieser Substanzklasse, wobei die räumliche Anordnung des Gesamtmoleküls und die Zuordnung bestimmter essentieller Strukturkomponenten zueinander von besonderer Bedeutung sind. Unter Einbeziehung stereochemischer Aspekte, die sich aus der konformativen Beweglichkeit der Tricyclen ergeben, sind die wichtigsten Substanzen dieser Gruppe den folgenden Strukturtypen zuzuordnen[1,2]:



DIPHENYLAMIN TYP



DIPHENYLMETHAN TYP



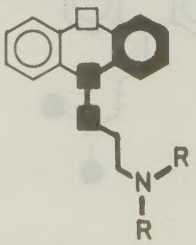
Eine Beurteilung der in den letzten Jahren erkennbaren Entwicklungslinien zeigt, daß ein tricyclisches Ringsystem keine obligatorische Voraussetzung für einen ausgeprägten antidepressiven Effekt darstellt.
Als wesentliche Struktur-Charakteristika sind vielmehr anzusehen:

1. Ein hydrophobes Bindungszentrum an der aromatischen Partialstruktur.

2. Eine kationoide Bindungsmöglichkeit am Seitenketten-N-Atom.

3. Eine durch die Konformation der Seitenkette genau definierte Distanz zwischen hydrophobem und kationoidem Zentrum.

Somit lassen sich die Antidepressiva zu folgender allgemeinen Struktur reduzieren, wie sie in den verschiedenartigsten Ringsystemen mehr oder weniger realisiert ist[3].



Beim Vorhandensein dieser antidepressiv wirkenden "Grundstruktur" wird das pharmakokinetische und pharmakodynamische Verhalten der Antidepressiva sehr stark von den Parametern der Ringsysteme bestimmt; sie charakterisieren wiederum ihre Moleküleigenschaften als Redox-System.

Alle bekannten Vertreter dieser Gruppe gehören zu den lipophi-

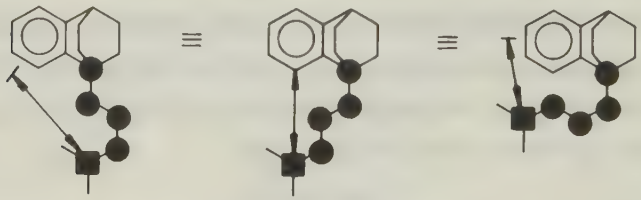
len Pharmaka; die biologische Halbwertszeit der unveränderten Substanzen bzw. der aktiven Metaboliten ist von ihrer Reaktivität gegenüber mischfunktionellen Oxidasen abhängig.
Über den Einfluß der Ringverbrückung auf das biologische Verhalten sind für einige Fälle vergleichende Untersuchungen durchgeführt worden, z.B. für Imipramin und Dimetacrin[4]. Diese zeigen trotz großer Ähnlichkeiten in der qualitativen Reaktivität für die Relation Kernhydroxylierung/Seitenketten-Demethylierung auffällige Unterschiede, deren Ursache in der Oxidation des Acridan- bzw. Dihydrodibenzoazepin-Systems begründet sein könnte. Bei systematischen Studien über Struktur-Wirkungsbeziehungen in der Substanzklasse der Antidepressiva sollte daher zwei Aspekten eine besondere Bedeutung zukommen:

1. Dem Einfluß der Ringstruktur auf die Biotransformation und die Parameter, durch welche ihre biologische Halbwertszeit zu beschreiben ist.

2. Der räumlichen Anordnung der beiden Bindungs-Zentren in Bezug auf ihre Wechselwirkung mit adrenergen und serotoninergen Rezeptoren.

Während für vergleichende Untersuchungen der Redox-Systeme mit Hilfe der Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie geeignete Modell-Substanzen aus der Acridan- und Dihydrodibenzoazepin-Reihe zur Verfügung stehen[2], deren Interpretation eine Aussage über die unterschiedliche Aktivität in Hydroxylierungs-

Reaktionen erlaubt, existieren keine brauchbaren Systeme zum Studium der Konformation der Seitenkette in definierter Anordnung zu einem aromatischen Ringsystem.
Das gilt auch für Maprotilin und verwandte "Tetracyclen". Die Beweglichkeit des Tricyclus ist in diesen Systemen zwar aufgehoben, eine Zuordnung der Seitenkette zu einer der wiedergegebenen Konformeren ist jedoch aufgrund ihrer uneingeschränkten Rotation nicht möglich:

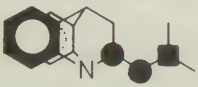


Eine Bearbeitung dieses Problems sollte mit Substanzen erfolgen können, die hinsichtlich dieser Moleküleigenschaften zwei Kriterien erfüllen:

1. Starre Anordnung des Ringsystems.
2. Definierte Struktur des kationoiden Bindungszentrums bezüglich seines Abstands vom Aromaten.

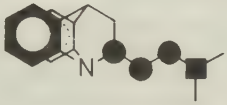
Diese Forderungen sind weitgehend in D I B E N Z O C H I N U C L I - D I N E N zu realisieren, deren Substitution in den Positionen C(11) und C(12) durch C-1- und C-2-Ketten mit terminaler Amin-

Struktur eine Modifikation der gewünschten Struktur-Charakteristika erlaubt:



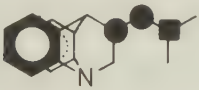
11-Aminomethyl-dibenzochinuclidin

A



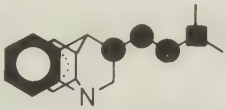
11-Aminoethyl-dibenzochinuclidin

B



12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin

C



12-Aminoethyl-dibenzochinuclidin

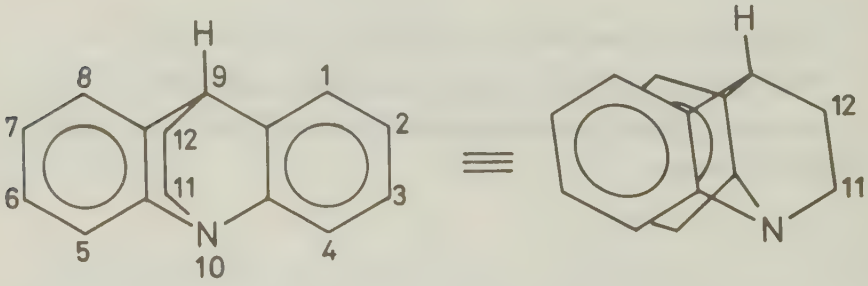
D

Entsprechend diesen Anforderungen an ein Modell-System für Antidepressiva sollte in der vorliegenden Dissertation die Synthese 11- und 12-substituierter Dibenzochinuclidine durchgeführt werden.

2. SYNTHESEN UND EIGENSCHAFTEN VON DIBENZO[b,e]-1-AZABICYCLO[2.2.2]-OCTADIENEN

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß induktiver und/oder mesomerer Substituenten-Effekte auf die Basizität aromatischer Amine veranlaßten van der KROGT und WEPSTER[5] 1955, Dibenzochinuclidin zu synthetisieren. PH-Werte und UV-Spektren wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede zu Benzochinuclidin diskutiert.

Abgesehen von dieser Arbeit wird bis heute nicht weiter auf dieses System eingegangen. Das Fehlen systematischer chemischer Studien ist als Ursache für die bisher uneinheitliche Nomenklatur anzusehen*.

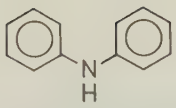


* Obwohl im Index Guide der Chemical Abstracts[6] ab 1970 als systematische Nomenklatur Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien empfohlen wurde, wird in den Chemical Abstracts und im Ring Index weiterhin die Bezeichnung 9,10-Ethanoacridin gewählt, die eher 9,10-Ethanacridan lauten müßte. Die oben aufgeführten Autoren benennen den Grundkörper Dibenzochinuclidin, was den charakteristischen Eigenschaften dieser Verbindung am besten entspricht, da Acridan-Strukturmerkmale nur formal in ihr enthalten sind.

Aufgrund fehlender grundlegender spektraler Charakterisierung erschien es sinnvoll, die Syntheseschritte des unsubstituierten Systems von van der KROGT und WEPSTER nachzuvollziehen. Darüberhinaus sollten bei der späteren Modifikation der Positionen 11 und 12 präparative Erfahrungen des Dibenzochinuclidin-Ringschlusses verwertet werden.

2.1. SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN DES UNSUBSTITUIERTEN DIBENZO-[b,e]-1-AZA-BICYCLO[2.2.2]OCTADIENS

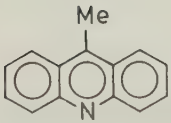
Van der KROGT und WEPSTER[5] stellten Dibenzochinuclidin in einer fünfstufigen Synthese dar:
Ausgehend von Diphenylamin (**1**) wurde durch FRIEDEL-CRAFTS Acylierung 9-Methylacridin (**2**) nach KOENIGS und BLUM[7,8] sowie PORAI-KOSHITS und KHARKHAROV[9] dargestellt. Umsetzung von **2** mit wäßriger Formaldehyd-Lösung nach HOMBERGER und JENSEN[10] führte zu 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**). Dieses wurde mit Raney-Nickel katalytisch zu 9-(2-Hydroxyethyl)-acridan (**4**) hydriert, aus dem sich mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor 9-(2-Jodethyl)-acridan (**5**) darstellen ließ. Der Ringschluß von **5** zu Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien erfolgte in ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung, wobei eine molare Menge Kaliumhydroxid langsam anteilmäßig zugesetzt wurde. Die Überprüfung der Orginal-Synthese hatte eine Modifizierung einzelner Stufen zur Folge.



1

$ZnCl_2$
Ac_2O

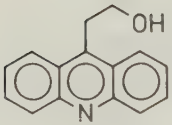
KÖNIGS (1899)
BLUM (1929)
PORAI-KOSHITS (1945)



2

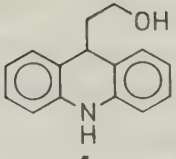
CH_2O/H_2O

HOMBERGER und
JENSEN (1926)



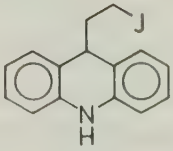
3

v.d.KROGT
und
WEPSTER



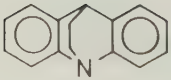
4

HJ/P



5

KOH/EtOH



6

SCHEMA 1

Beim Nachvollzug dieses Syntheseweges stellte sich heraus, daß die Bildung von 9-Methylacridin (**2**) unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht zu einer Ausbeute von ca. 75 % d. Th., sondern bestenfalls zu ca. 10 % d.Th. führte. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Mitteilungen von TSUGE und TASHIRO[11], die nach Änderung der Reaktionsbedingungen zu einer Ausbeute an Rohprodukt von 87 % d.Th. kamen. Bei der von van der KROGT und WEPSTER beschriebenen Methode[5] - Acetanhydrid, Unterschuß an Katalysator, Temperatur: 6 h 180 °C, dann 30 min 240 °C - wurde stets neben sehr geringen Mengen 9-Methylacridin (**2**) nicht umgesetztes Diphenylamin (**1**) als Diphenylamin-Methylacridin-Komplex[8] und N-Acetyl-diphenylamin isoliert. Dieses konnte massen- und nmr-spektroskopisch identifiziert und von einem möglicherweise gebildeten o- bzw. p-C-Acetyl-Produkt unterschieden werden.

Das NMR-Spektrum wies nicht mehr das sekundäre Amin-Proton auf. Dem Massen-Spektrum wurde die in der Literatur für Diphenylacetamid analogen Verbindungen beschriebene[12,13] typische Keten-Abspaltung zum Diphenylamin entnommen. Nach der Vorschrift von TSUGE und TASHIRO[11] - Eisessig, Überschuß Katalysator, Temperatur: 6 h 220 °C - konnte dagegen 80 % Umsetzung zu **2** erreicht werden.
Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen[5,11] sollte ein intermediär gebildetes N-Acetyl-Derivat analog einer FRIES-Verschiebung in das ortho-ständige C-Acetyl-Produkt umgela-

gert werden, das spontan zu 9-Methylacridin (2) cyclisiert.

Ein derartiger Reaktionsmechanismus - bereits 1924 von HOLLINS[14] formuliert - wird dagegen von RAULINS[15] für die Bildung von 9-Alkylacridinen, speziell von 9-Methylacridin (2), nach BERNTHSEN[16] dementiert.

Folgende Kriterien scheinen jedoch für den über eine orthoständige FRIES-Verschiebung laufenden Reaktionsmechanismus zu sprechen:

1. Die Tatsache, daß aromatische Amin-Acetylierungen Kern-Acetylierungen gegenüber bevorzugt sind.
   Nach HAMER[17] wird Diphenylamin mit Acetanhydrid ohne FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator bei ca. 100 °C quantitativ in N-Acetyldiphenylamin überführt und nach Isolierung anschließend unter o-FRIES-Verschiebungsbedingungen[18a,b] zu 9-Methylacridin (2) umgesetzt[17]. Rückbildung zu Diphenylamin (1) erklärt die Ausbeute von 46 % 2.
   Bei der Anwendung von Eisessig konnte sowohl mit als auch ohne Katalysator (Zinkchlorid) keine Umsetzung von Diphenylamin (1) bei 100 °C beobachtet werden. Erst zwischen 100 und 200 °C wurde mit Zinkchlorid - analog TSUGE und TASHIRO[11] - eine Umsetzung dc nachgewiesen; massen- und ir-spektroskopische Untersuchungen

ergaben, daß neben der Ausgangssubstanz sowohl N-Acetyldiphenylamin als auch 9-Methylacridin (**2**) vorlagen.

2. Eine direkte ortho-ständige C-Acetylierung erscheint mit Eisessig unwahrscheinlich, so daß man annehmen sollte, das nachgewiesene N-Acetyldiphenylamin könne nicht als Nebenprodukt, sondern als Vorstufe von **2** postuliert werden.

3. Die Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von Diphenylamin (**1**) zu 9-Methylacridin (**2**) nach BERNTHSEN[16] entsprechen eher denen einer o-FRIES-Umlagerung[18], als denen einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung.

Die zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Modifizierungen[8,9,10-22] der BERNTHSEN-Methode zur Darstellung von 9-Methylacridin (**2**) führen zu mehr oder weniger unbefriedigenden Ausbeuten. Diese ließen sich dadurch erklären, daß die für eine o-FRIES-Verschiebung erforderlichen Reaktionsbedingungen zum Teil nicht eingehalten werden. Auch die geringe Ausbeute (10 % d.Th.) von van der KROGT und WEPSTER[5] - nach der Vorschrift von PORAI-KOSHITS und KHARKHAROV[9] - ließe sich z.B. auf den Unterschuß an Katalysator zurückführen.

2.1.2. Verfahren zur Darstellung von Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**6**)

9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) ließ sich nicht wie beschrieben zu 9-(2-Hydroxypropyl)-acridan (**4**) mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur in 1 h hydrieren, es wurde vielmehr erst nach ca. 45 h eine vollständige Wasserstoffaufnahme beobachtet. Mit Pd/C dagegen erfolgte die Umsetzung innerhalb von ca. 24 h.

Die bei der Ringschlußmethode nach van der KROGT und WEPSTER[5] erzielten niedrigen Ausbeuten lassen sich dadurch erklären, daß neben der Bildung von Polymeren, ohne Ausschluß von Luftsauerstoff, stets Reoxidationen zu Acridin-Derivaten erfolgen.

Folgende Modifizierung von **5** nach **6** führte zu einer Erhöhung der Ausbeute:

9-(2-Jodethyl)-acridan (**5**) wird mit einem Überschuß an gepulvertem Kaliumhydroxid bei ca. 0.05 Torr und 100 °C zu Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**6**) umgesetzt, wobei das Produkt **6** aus dem Reaktionsgemisch sublimiert*.

2.1.3. Spektrale Charakterisierung der Verbindungen **3 - 6**

Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**6**) sowie die da-

* Maximale Ausbeute nur bei einem Einsatz von 3 - 5 g 9-(Jodethyl)-acridan (**5**)

hinführenden Zwischenprodukte **2**, **3**, **4** und **5** sind - außer 9-Methylacridin (**2**)[23] - hinsichtlich ihrer spektralen Eigenschaften nicht charakterisiert.

2.1.3.1 NMR-spektroskopische Untersuchungen

Die Methyl-Protonen von 9-Methylacridin (**2**) erscheinen bei δ = 2.90 ppm[23], die analogen Methylen-Protonen des 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) bei ca. δ = 3.7 ppm. Die relativ hohe paramagnetische Verschiebung dürfte aufgrund elektronischer und magnetischer Effekte des Acridin-Systems hervorgerufen werden. Die β-ständigen Methylen-Protonen H_a von **3** werden durch die benachbarte Hydroxyl-Gruppe noch stärker entschirmt. Ihre Resonanzfrequenz kann bei ca. δ = 4.1 ppm ermittelt werden, das austauschbare OH-Proton bei δ = 4.5 ppm. Vergleichbar einem 1,2-disubstituierten Ethan-Derivat, sollte die Hydroxyethylkette von 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) näherungsweise einem A_2B_2-Kopplungssystem entsprechen, welches von dem Protonen-Signal der Alkohol-Funktion überlagert ist. Nach D_2O-Austausch läßt das Spektrum den für A_2B_2-Aufspaltungsmuster typischen um $(\nu_A + \nu_B)/2$ spiegelbildlich angeordneten A- sowie B-Teil erkennen. Die vicinale Kopplung J_{ab} ergibt ca. 6 Hz. Die Parameter des Aromatenmultipletts sind mit denen des unsubstituierten Acridins[24] vergleichbar und entsprechen Literaturangaben[25] über 9-Alkylacridine.

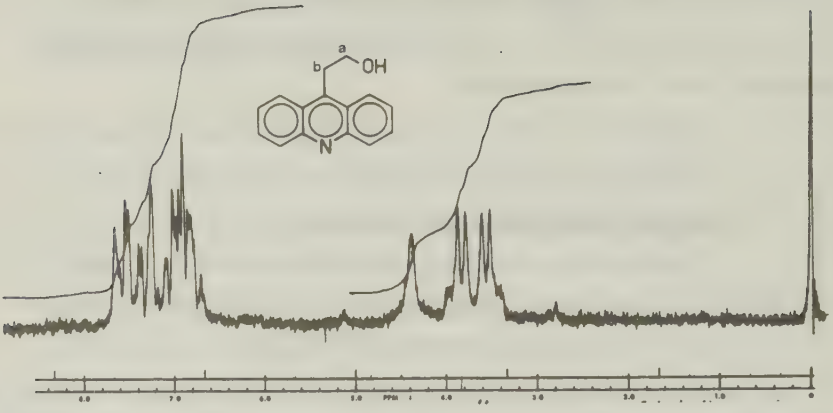


Abb. 1: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **3** in $CDCl_3$

Durch Hydrierung von **3** zu 9-(2-Hydroxyethyl)-acridan (**4**) sind die elektronischen Entschirmungseffekte der Hydroxyl-Gruppe und des jetzigen Acridan-Systems nicht mehr vergleichbar, so daß aus dem A_2B_2-System der a- und b-Protonen von **3** ein A_2X_2-Muster für das Acridan **4** resultiert. Durch Kopplung des 9-H H_c mit der α-ständigen Methylen-Gruppe H_b bildet sich eine AM_2X_2-Spin,Spin-Aufspaltung für H_c, H_a und H_b. Das 9-H H_c ergibt durch Kopplung mit der α-ständigen Methylen-Gruppe ein Triplett bei δ = 4.16 ppm. Die leichte Anspaltung der Resonanzsignale könnte auf eine geringe unterschiedliche Verschiebung von H_c aufgrund der axialen und äquatorialen Positionen bei der Ringinversion hindeuten oder durch eine

long-range-Kopplung hervorgerufen sein.

Die β-ständigen und dem OH benachbarten Methylen-Protonen H_a führen durch Kopplung mit den α-ständigen Methylen-Protonen H_b ebenfalls zu einem Triplett bei δ = 3.5 ppm. Das Quadruplett bei δ = 1.8 ppm kann durch Kopplung mit den chemisch äquivalenten Protonen der β-ständigen Methylen-Gruppe H_a und des 9-H H_c den α-ständigen Methylen-Protonen H_b zugeordnet werden. Die Aufhebung des elektronischen Effektes des Acridin-Systems verursacht eine geringere Entschirmung dieser

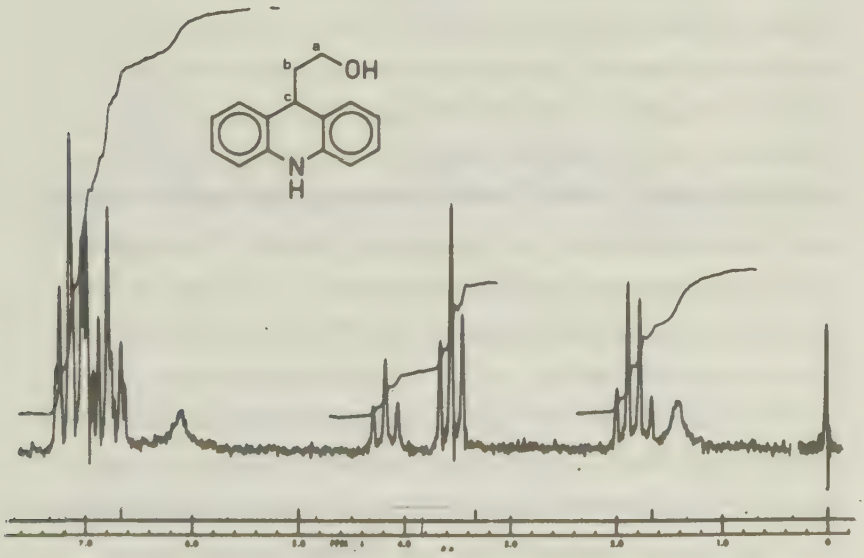


Abb. 2: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **4** in $CDCl_3$

Protonen als es in Verbindung **3** der Fall war und läßt sie in dem für Methylen-Protonen üblicheren Bereich erscheinen. Das mit D_2O austauschbare N-10-Proton wird als verbreitertes Singulett bei ca. δ = 6.1 ppm registriert. Im Gegensatz zu Verbindung **3** erscheint das verbreiterte, D_2O austauschbare OH-Singulett von **4** bei sehr viel höherem Feld (δ = 1.4 ppm). Die Parameter der Aromaten-Protonen entsprechen den von SHARPLESS et al.[26] angegebenen Daten des unsubstituierten Acridans.

Das durch Jodierung von **4** erhaltene Acridan-Derivat **5** zeigt für den aliphatischen Protonenanteil wie in Verbindung **4** näherungsweise das AM_2X_2-Kopplungs-System. Einschränkend ist jedoch im Gegensatz zu 9-(2-Hydroxyethyl)-acridan (**4**) das Quadruplett der α-ständigen Methylen-Protonen H_b stark angespalten, so daß eine Nichtäquivalenz des 9-H H_c und der β-ständigen Methylen-Protonen H_a vorzuliegen scheint. Tatsächlich ist die Kopplung der dem Jod benachbarten β-Protonen H_a mit den α-Protonen H_b etwas größer (J_{ab} = 7 Hz) als die des 9-H H_c mit den α-Protonen H_b (J_{cb} = 6.5 Hz); außerdem zeigt nicht nur das Triplett des 9-H H_c eine leichte Anspaltung, sondern ebenfalls das der α-ständigen Methylen-Protonen H_b. Dieses Phänomen muß durch die Jod-Substitution hervorgerufen werden. Wie bekannt, verhält sich bei freirotierenden Alkyl-Ketten die Elektronegativität eines Substituenten umgekehrt proportional zu den Kopplungskonstanten der vicinalen Pro-

tonen. Der Austausch der OH-Gruppe in Verbindung **4** durch das weniger elektronegative Jod könnte zu einer größeren Kopplungskonstanten J_{ab} in 9-(2-Jodethyl)-acridan (**5**) führen. Das verbreiterte Singulett des mit D_2O austauschbaren N-lO- Protons wird analog Verbindung **4** bei δ = 6.1 ppm registriert.

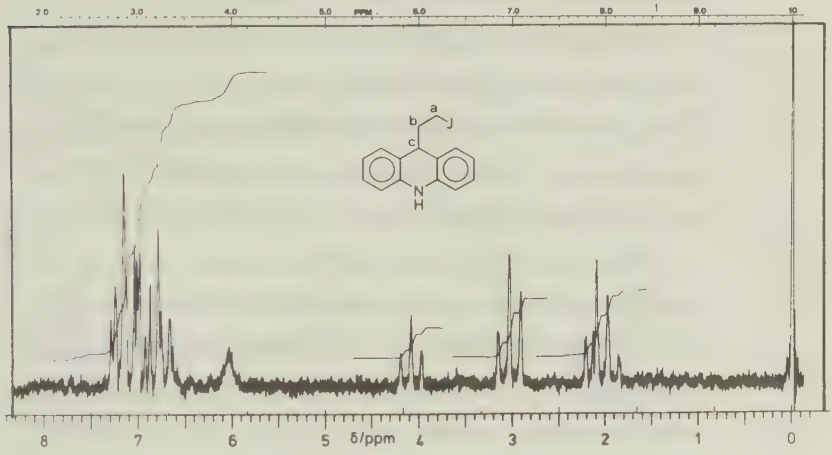


Abb. 3: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **5** in $CDCl_3$

Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**6**) läßt sich mit Hilfe des Kernresonanz-Spektrums eindeutig von der ringoffenen Form des 9-(2-Jodethyl)-acridan (**5**) unterscheiden.

1. Das Aromatenmultiplett von **6** bildet einen charakteristischen Signalkomplex im Bereich δ = 7.0 - 7.4 ppm. WILHELM und SCHMIDT[26] geben für die aromati-

schen Protonen der vergleichbaren stickstofffreien Analoga, 1-Aminoalkyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiene, den Bereich δ = 7.0 - 7.3 ppm an.

2. Das für Acridane typische N-10-Proton ist nicht mehr nachweisbar.

3. Durch Ringschluß von **5** zu **6** erfahren die Protonen des starren Dibenzochinuclidins (6) eine eindeutige Fixierung. Für das C-9-Brückenkopf-Proton H_c resultiert hieraus eine leichte paramagnetische Verschiebung (δ = 4.3 ppm) bezüglich des nicht fixierten 9-H H_c in Verbindung **5** (δ = 4.1 ppm).
Diese Erscheinung ließe sich dadurch erklären, daß H_c in Dibenzochinuclidin **6** aufgrund seiner sterischen Anordnung mehr in die Ebene der benachbarten Aromaten-Protonen gezwungen wird als es bei den Acridanen **4** und **5** der Fall ist.
Bei den analogen 1-Aminoalkyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]-octadienen wird den Brückenkopf-Protonen eine vergleichbare chemische Verschiebung von δ = 4.23 ppm zugeordnet[27].
(Die chemische Verschiebung des Brückenkopf-Protons von Benzo-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien wird mit δ = 3.08 ppm angegeben[28].)
Als weiterhin charakteristisch für die Bildung de starren

Dibenzochinuclidin-Systems kann die beachtliche Abnahme der Kopplungskonstanten J_{cb} = 3 Hz des H_c-Tripletts im Vergleich zu J_{cb} = 6.5 Hz in 9-(2-Jodethyl)-acridan (**5**) gewertet werden. Diese steht im Einklang mit dem vorliegenden Dieder-Winkel zwischen H_c und den beiden b-Protonen (Position 12) von ca. 60 °. Aufgrund der zum Brückenkopf-Proton H_c symmetrischen Anordnung verhalten sich die zwei b-Protonen H_c gegenüber sowohl chemisch als auch magnetisch äquivalent, so daß ein scharfes Triplett für das Brückenkopf-Proton H_c resultiert. Eine Anspaltung, wie sie für H_c bei den Acridanen gegeben ist, tritt ebenfalls nicht mehr auf. Die analoge Brückenkopf-Protonen-Kopplung der Aminoalkyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiene wird von WILHELM und SCHMIDT mit J = 1.5 Hz angegeben[27]. Die starre Anordnung der Protonen im Dibenzochinuclidin (**6**) bewirkt außerdem, daß im zentralen Chinuclidinanteil die isochronen Brücken-Protonen (Position 12) aus Symmetriegründen zwar dem Brückenkopf-Proton H_c gegenüber auch magnetisch äquivalent sind, nicht aber den in 11-Stellung befindlichen Protonen H_a. Mit ähnlichen chemischen Verschiebungen wie im Acridan **5** sollten die beiden Multipletts der a-Protonen (δ = 3.08 ppm) und der b-Protonen (δ = 1.9 ppm) eine AA'XX'-Spin,Spin-Aufspaltung beinhalten, wobei der X-Teil der b-Protonen in 12-Position von der

bc-Kopplung des Brückenkopf-Protons c noch überlagert ist, so daß insgesamt für die aliphatischen Protonen ein AMM'XX'-Kopplungssystem vorliegt.
Mittels Entkopplung von H_c müßte der um $(\nu_M + \nu_X) / 2$ symmetrische MM'XX'-Anteil erkennbar werden. Durch Einstrahlen in ν_c wurde die AA'XX'-Aufspaltung der a- und b-Protonen sichtbar; ein weiteres für AA'XX'-Kopplungen typisches Charakteristikum, die zentralsymmetrische Anordnung innerhalb des AA'- und XX'-Teils,war ebenfalls gegeben. Die direkte Analyse des MM'- bzw. XX'-Teils lieferte die cis- und trans-Kopplung der a- und b-Protonen. Aufgrund eines Dieder-Winkels von ca. 120 ^{o} für die trans-Stellung von H_a und H_b, im Unterschied zu einem Dieder-Winkel von ca. 0 ^{o} für die cis-Stellung der Brücken-Protonen a und b, erfolgte die Zuordnung nach KARPLUS-CONROY:
$J_{a_1b_1} = J_{a_2b_1} = 4.5$ Hz $< J_{a_1b_1} = J_{a_2b_2} = 9.5$ Hz.
Eine kleinere trans-Kopplung im Verhältnis zur cis-Kopplung wird sowohl für das Benzochinuclidin[28] als auch für das Chinuclidin[29] angegeben.
Die geminalen Kopplungskonstanten $J_{a_1a_2}$ und $J_{b_1b_2}$ konnten nicht durch direkte Analyse ermittelt werden. Simulation des Spektrums mit den Daten der geminalen Kopplungen der später beschriebenen 11-Methyl- und 12-Methylchinuclidine (**33**: $J_{a_1a_2} = -12$ Hz und

49: J_{b_1,b_2} = - 12 Hz) führte nicht zu einer vollständigen Übereinstimmung des gemessenen Spektrums und des simulierten Computer-Spektrums, so daß in 11- und 12-Position des unsubstituierten Dibenzochinuclidins unterschiedliche geminale Kopplungskonstanten vorliegen sollten.

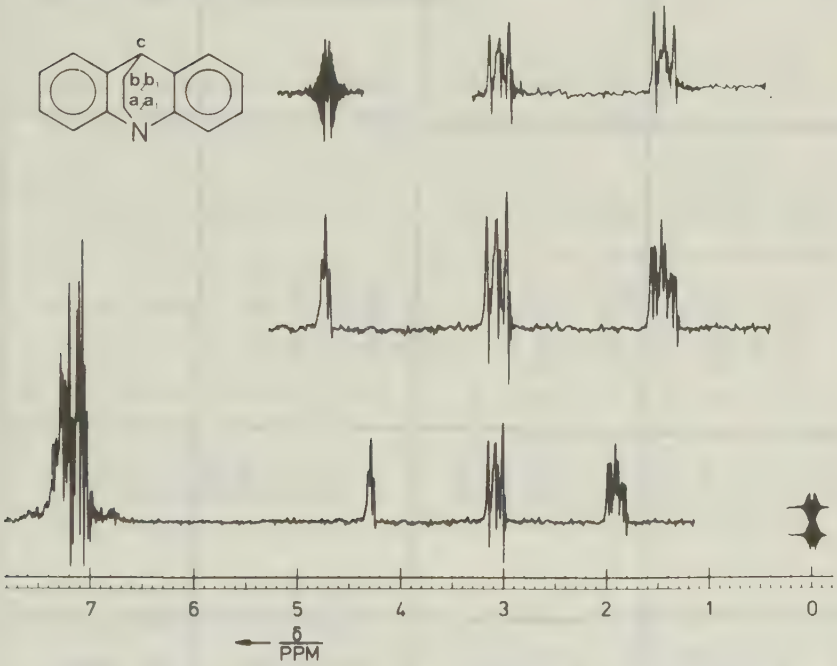
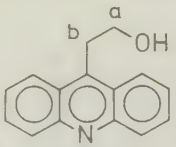
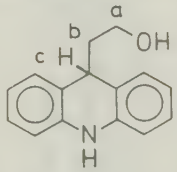
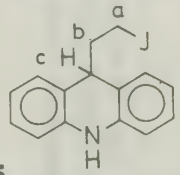
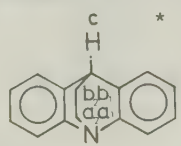


Abb. 4: unten: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **6** in $CDCl_3$
Mitte: Spektrenausschnitte mit 4facher Dehnung
oben : Doppelresonanz-Spektrum mit $\nu_2 = \nu_{H_c}$

Verbindung	Zuordnung		Multiplizität		δ/ppm	J/Hz
 **3**	A_2	H_a	m (sym.)	(2)	4.1	J_{ab} = 6
	B_2	H_b	m (sym.)	(2)	3.7	J_{ab} = 6
		H_{OH}	s (verbr.)	(1)	4.5	
		H_{arom}	m	(3)	8.3 - 7.0	
 **4**	A	H_c	t (angesp.)	(1)	4.16	J_{cb} = 6
	M_2	H_a	t	(2)	3.53	J_{ab} = 6
		H_{OH}	s (verbr.)	(1)	1.4	
		H_{NH}	s (verbr.)	(1)	6.1	
		H_{arom}	m	(3)	7.3 - 6.5	
 **5**	A	H_c	t (angesp.)	(1)	4.1	J_{bc} = 6.5
	M_2	H_a	t (angesp.)	(2)	3.07	J_{ab} = 7
	X_2	H_b	"q"(angesp.)	(2)	2.07	J_{ab} = 7; J_{bc} = 6.5
		H_{NH}	s (verbr.)	(1)	6.1	
		H_{arom}	m	(3)	7.3 - 6.5	
 **6**	A	H_c	t	(1)	4.3	J_{cb_1} = J_{cb_2} = 3
	M	H_a	m	(1)	3.08	$J_{a_1b_1}$ = $J_{a_2b_2}$ = 9.5; $J_{a_1b_2}$ = $J_{a_2b_1}$ = 4.5
	M'	H_a		(1)		
	X	H_b	m	(1)	1.9	s. überstehende Daten u. J_{b_1c} = J_{b_2c} = 3
	X'	H_b		(1)		
		H_{arom}	m	(8)	7.4 - 7.0	

Tab. 1: 60 MHz-NMR-Daten von **3 - 6** in $CDCl_3$ (* 100 MHz-NMR-Daten)

2.1.3.2. IR-spektroskopische Untersuchungen

Die ir-spektroskopischen Untersuchungen der Acridine **2**, **3**, Acridane **4**, **5** und des Dibenzochinuclidins (**6**) trugen zur weiteren spektralen Charakterisierung bei. Alle drei Substanzklassen zeigen hinsichtlich ihres tricyclischen Grundkörpers ein charakteristisches, vom Substitutionsgrad kaum beeinflußbares Schwingungsmuster*.

Auffallend sind für alle drei Verbindungsklassen die ausgeprägten CH-out-of-plane-Deformationsschwingungen ($\tilde{\nu}$ = 745 - 740 cm^{-1}) der 1,2-disubstituierten Benzole. 9-Methylacridin (**2**) und 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) werden weiterhin durch drei Signalgruppen aromatischer C=C- und C=N-Valenzschwingungen im Bereich von ca. $\tilde{\nu}$ = 1620 - 1500 cm^{-1} charakterisiert. BELLAMY ordnet diese Schwingungen im Acridin dem Bereich $\tilde{\nu}$ = 1625 - ca. 1475 cm^{-1} zu.

9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) zeigt ein Signal bei $\tilde{\nu}$ = 1430 cm^{-1}, welches aliphatischen CH-Deformationsschwingungen die-

---

* Dies gilt ebenfalls für die in den folgenden Kapiteln beschriebenen 9-substituierten Acridine und Acridane sowie für die 11- und 12-substituierten Dibenzochinuclidine.

ser Substanzklasse angehören könnte.
Ebenfalls wurden für **3** (weniger stark ausgeprägt) aliphatische CH-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu}$ = 2940 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 2860 - 2840 cm^{-1} gefunden. Als Nachweis der primären Alkohol-Funktion dient die stark ausgeprägte Bande bei $\tilde{\nu}$ = 1035 cm^{-1}, die der C-O-Valenzschwingung zugeordnet wird, sowie die weniger charakteristischen OH-Valenzschwingungen, die aufgrund von Wasserstoffbrückenbindungen als breite Banden bei $\tilde{\nu}$ = 3600 - 3300 cm^{-1} sowie $\tilde{\nu}$ = 3300 - 3100 cm^{-1} auftreten.

Die Acridane **4, 5** erfahren im Vergleich zu den Acridinen **2, 3** aufgrund der Aufhebung der Aromatizität des Pyridin-Ringes eine Reduzierung der C=C- und C=N-Valenzschwingungsbanden. Die Schwingungen um $\tilde{\nu}$ = 1550 cm^{-1} und um $\tilde{\nu}$ = 1500 cm^{-1} entfallen, während die beiden Banden bei $\tilde{\nu}$ = 1620 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 1600 cm^{-1} nach niedriger Wellenzahl verschoben werden ($\tilde{\nu}$ = 1590 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 1570 cm^{-1}). Sie charakterisieren nach AVRAM aromatische C=C-Valenzschwingungen mit weiteren Konjugationen (hier mit dem sekundären Stickstoff). Die entsprechende Schwingung ruft beim Diphenylamin (Acridan kann als überbrücktes Diphenylamin-Derivat angesehen werden) eine Bande bei $\tilde{\nu}$ = 1585 cm^{-1} hervor. Zur weiteren Charakterisierung des Acridan-Cyclus dient die NH-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 3370 cm^{-1} in KBr und bei $\tilde{\nu}$ = 3410 cm^{-1} in Chloroform. ZANKER, MANTSCH und ERHARDT[30] weisen auf eine NH-Valenzschwingung von Acridan in Chloroform bei $\tilde{\nu}$ = 3430 - 3420 cm^{-1} hin. Die CN-Valenz-

schwingung des sekundären aromatischen Amins könnte einer ausgeprägten Bande bei $\tilde{\nu}$ = 1285 cm^{-1} zugeordnet werden.
Außerdem werden wie für die Acridine **2**, **3** schwache aliphatische CH-Valenzschwingungen im Bereich von $\tilde{\nu}$ = 2990 - 2840 cm^{-1} registriert, jedoch ist im Unterschied zu Verbindung **2** und **3** eine auffallend stark ausgeprägte aliphatische CH-Deformationsschwingungs-Bande um $\tilde{\nu}$ = 1460 cm^{-1} vorhanden.
Die CO-Valenzschwingung, die bei etwas tieferer Frequenz ($\tilde{\nu}$ = 1010 cm^{-1}) als bei 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) erscheint, dient wiederum zum Nachweis der primären Hydroxyl-Funktion von **4**, welche 9-(2-Jodethyl)-acridan (**5**) nicht mehr aufweist. Die OH-Valenzabsorption von **4** tritt wie in Verbindung **3** als breite Bande im Bereich $\tilde{\nu}$ = 3600 - 3150 cm^{-1} auf.

Der Dibenzochinuclidin-Grundkörper **6** weist das interessante Phänomen auf, daß die aromatischen C=C-Valenzschwingungen der Acridane **4**, **5** kaum noch vorhanden sind. Es ist lediglich noch der Rest einer Bande um $\tilde{\nu}$ = 1600 cm^{-1} sowie eine sehr schwache, jedoch scharfe Absorption bei $\tilde{\nu}$ = 1580 cm^{-1} sichtbar.
Auffallend stark treten dagegen die aliphatischen CH-Deformationsschwingungen der Dibenzochinuclidin-Brücke bei $\tilde{\nu}$ = 1465 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 1445 cm^{-1} auf.
Zur Charakterisierung der ortho-disubstituierten Benzole dienen wie bei den Acridinen **2**, **3** und den Acridanen **4**, **5** die bei $\tilde{\nu}$ = 745 - 740 cm^{-1} liegenden aromatischen CH-out-of-plane-Deformationsschwingungen.

Unterschiedlich zu den Verbindungen **2** - **5** sind weiterhin die aliphatischen CH-Valenzschwingungen im Bereich von $\tilde{\nu}$ = 2960 - 2860 cm^{-1} stärker ausgeprägt und die aromatischen CH-Valenzbanden oberhalb von $\tilde{\nu}$ = 3000 cm^{-1} differenzierter.
Die mittelstarken Banden bei $\tilde{\nu}$ = 1135 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 980 cm^{-1} könnten im ersten Fall einer aromatischen in-the-plane-Deformationsschwingung, im zweiten Fall einer CC-Gerüstschwingung des Dibenzochinuclidins zugeordnet werden. Diese Banden treten auch bei den später beschriebenen 11- und 12-substituierten Derivaten auf.
Die für das Dibenzochinuclidin diskutierten aliphatischen CH-Absorptionen können ebenfalls dem IR-Spektrum des unsubstituierten Chinuclidins entnommen werden[31].

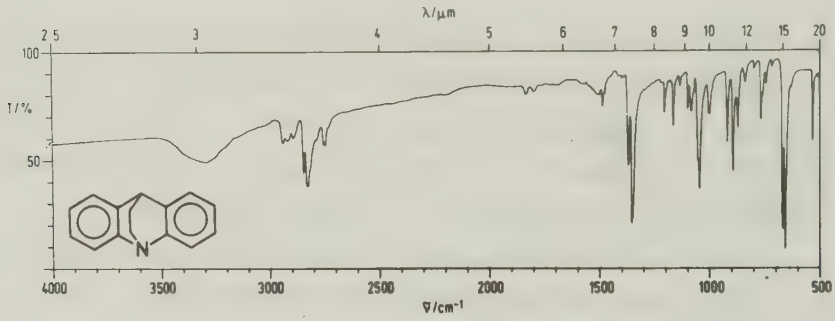


Abb. 5: IR-Spektrum von **6** in KBr

Stoffklassen / $\tilde{\nu}$/cm^{-1}	arom.C=C u.C-N-Valenzschw.	CH-Deform.-schw. 1,2-dis.Benzole	NH-Valenz.-schw.	CN-Valenz.-schw.	aliphat. CH-Valenz.-schw.	aliphat. CH-Deform.-schw.
	Variation ± 10 1620 u. 1600 1550 u. 1540 1510 u. 1500 (v)	745 - 740 (s)			2940 - 2840 (w)	1450 - 1430 (m)
	Variation ± 10 1590 u. 1570 (m)	745 - 740 (s)	3370 3410* (v)	1285 (m)	2990 - 2840 (w)	um 1460 (s)
	um 1580 (w)	745 - 749 (s)			Variation ± 20 2960 u. 2940 2880 u. 2860 (m)	Variation ± 20 1465 u. 1445 (s)

Tab. 9:

IR-Daten der Grundkörperbanden: 9-substituierter Acridine und Acridane; des unsubstituierten Dibenzochinuclidins sowie 11- und 12-substituierter Dibenzochinuclidine (in KBr),* 10proz. chloroformische Lösung

2.1.3.3. Massenspektrometrische Untersuchungen

Es erschien sinnvoll, auch die ms Hauptabbauwege (**A**, **B**, **C**)* der 9-substituierten Acridine (**I**)* **2**, **3** und 9-substituierten Acridane (**II**)* **4**, **5** dem des Dibenzochinuclidin-Grundkörpers (**III**)* **6** vergleichend gegenüber zu stellen (*Schema 2*). Unabhängig von dem Substitutionsmuster in 9-Position zeigen die Acridine (**I**)** und Acridane (**II**)** je einen bevorzugten Abbauweg **A**. Für die verschiedenen Verbindungen ergaben sich entsprechend der jeweiligen 9-Alkyl-Substitution weitere spezifische Fragmentierungen, die meistens von untergeordneter Bedeutung waren.

Für die 9-Alkylacridine **I** stand allgemein β-Spaltung (**I**, $\mathbf{A}_1$) im Vordergrund, wie sie auch für analoge Verbindungen von BOLTON[32] angegeben wird. Nach Umlagerung ($\mathbf{IA}_2$) zu einem Dibenzoazepinium-Kation kann dieses weiter unter HCN-Verlust ($\mathbf{IA}_3$) zu einem Dibenzocyclopentadienyl-Kation mit m/e 165 zerfallen. BAKER und FRIGERIO[33] formulieren beim N-Carbamoyl-dibenzoazepin einen entsprechenden Mechanismus. Durch metastabile Peaks konnten die Fragmentierungen $\mathbf{IA}_1$ zu m/e 192 und $\mathbf{IA}_3$ zu m/e 165 bestätigt werden (Experimenteller Teil **7** und **16a**). Weg **IB** stellt einen weiteren möglichen Abbau für

---

* Diese Angaben beziehen sich auf *Schema 2*

** Für die später beschriebenen Verbindungen der Acridin- und Acridan-Reihe gelten dieselben Abbauwege.

die 9-Alkylacridine **I** dar. Verlust der Alkyl-Seitenkette führt zum Acridin-Radikal-Kation m/e 179, das weiter, nach HCN-Eliminierung zu m/e 165 (vergleiche auch ACHESON et al.[34]) unter Bildung eines Dibenzobutadienyl-Radikal-Kations (vergleiche BAKER und FRIGERIO[33]), zerfällt.

Bei den 9-Alkylacridanen **II** tritt bevorzugt phenyloge Onium-Spaltung (**IIA**$_1$) zum protonierten Acridinium-Ion m/e 180 auf (häufig Basis-Peak des Massenspektrums) und führt über **IIA**$_2$ zu m/e 152[35]. BAKER und FRIGERIO[33] diskutieren hierfür einen Mechanismus, der unter Verlust eines H_2CN-Radikals ablaufen sollte. Der Abbauweg **IIA**$_1$ und **IIA**$_2$ wird durch metastabile Peaks gesichert, wie sie auch von BOLTON angegeben werden[32].

Den Basis-Peak von Dibenzochinuclidin **III 6** liefert das Fragment m/e 179, welches durch RDA unter Eliminierung von C_2H_4 (**IIIA**$_1$) entsteht (metastabiler Peak vorhanden). Einen vergleichbaren Abbau für das entsprechende stickstofffreie Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien beschreiben WILHELM und SCHMIDT[27] sowie KOSTYANOVSKY et al.[34] für den Benzochinuclidin-Grundkörper. Das gebildete Acridin-Radikal-Kation kann unter HCN-Eliminierung (**IIIA**$_2$) entsprechend Weg **IB** der Acridine zu m/e 152 zerfallen. Die vorhandenen metastabilen Peaks bestätigen den Reaktionsablauf **IIIA**.

Ein weiterer Fragmentierungsweg (**IIIB**) ist durch Onium-Spaltung der C-2-Brücke (**IIIB**$_1$) und anschließende Wasserstoff-Radikal-Abspaltung (**IIIB**$_2$) zu m/e 206 gegeben. Dieser Prozeß wird als vorwiegender Abbauschritt sowohl bei den Chinuclidinen[36] als auch bei den Benzochinuclidinen[34] beschrieben. Verlust eines Methyl-Radikals (**IIIC**$_1$) aus dem Molekül-Radikal-Kation m/e 207 und Umlagerung (**IIIC**$_2$) zu dem Dibenzoazepinium-Kation sollte nach HCN-Eliminierung (**IIIC**$_3$), analog der Fragmentierung **IA** der Acridine, zu dem Dibenzocyclopentadienyl-Kation m/e 165 führen.
Der weitere Abbau der Schlüsselbruchstücke m/e 165 und m/e 152 entspricht der von ACHESON et al.[37] für Acridine beschriebenen Fragmentierung.

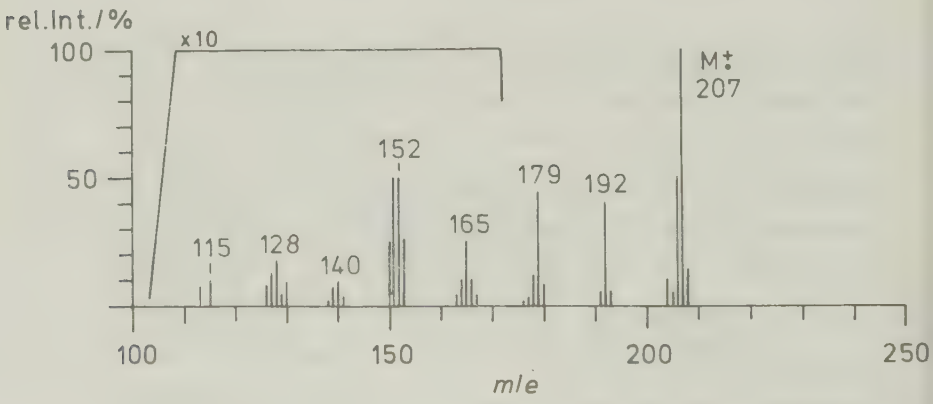
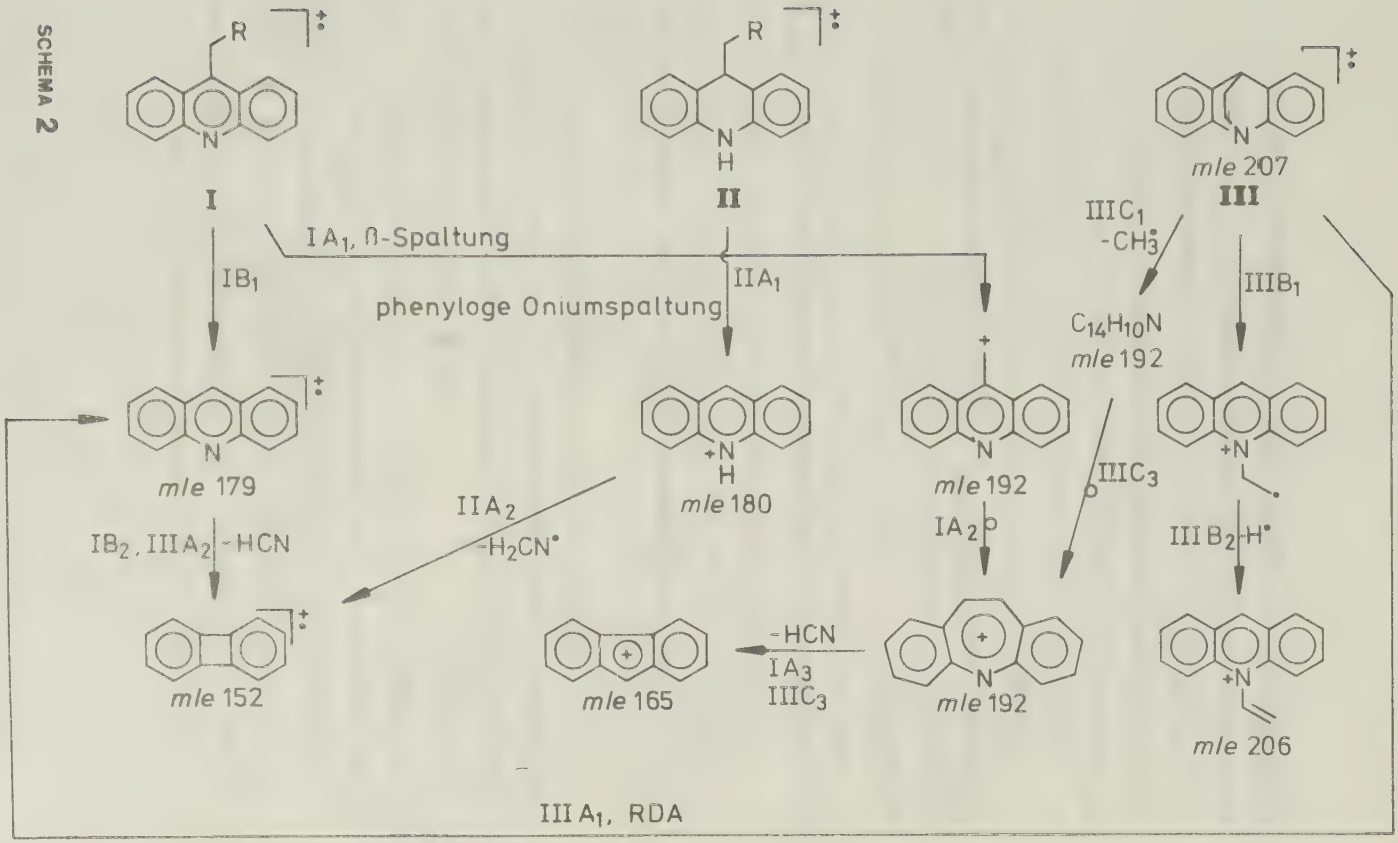
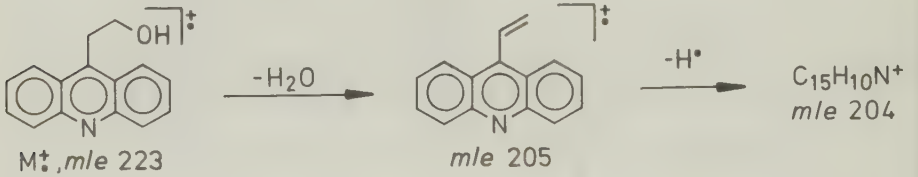


Abb. 6: Massen-Spektrum von **6**


R
N
I
R
N
H
II
mle 207
III
IA1, ß-Spaltung
IB1
phenyloge Oniumspaltung
IIA1
IIIC1
-CH3
IIIB1
C14H10N
mle 192
mle 179
mle 180
mle 192
IIIC3
IIA2
-H2CN
IB2, IIIA2 -HCN
IA2
IIIB2 -H
mle 152
mle 165
-HCN
IA3
IIIC3
mle 192
mle 206
IIIA1, RDA

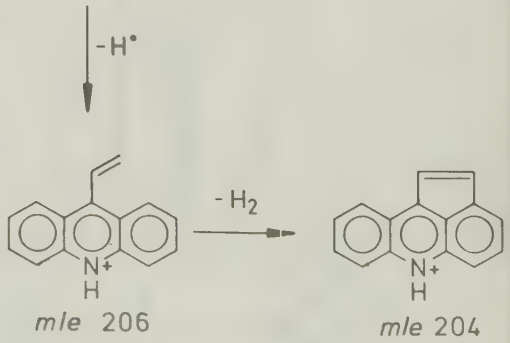
Zur speziellen Charakterisierung des Acridins **I 3** und der beiden Acridane **II 4, 5** gilt ergänzend:

9-(2-Hydroxyethyl)-acridin **I 3** erfährt Wasser-Verlust zu m/e 205, welches unter Wasserstoff-Radikal-Abspaltung zu m/e 204 führt.



Die Acridane **II 4, 5** sollten zu folgendem Abbau führen:

	X	M+•
4	OH	225
5	J	335



2.2. SYNTHESEN UND EIGENSCHAFTEN VON 11- UND 12-SUBSTITUIERTEN DIBENZO[b,e]-1-AZA-BICYCLO[2.2.2]OCTADIENEN

Aus der Literatur geht hervor, daß sowohl in der Chinuclidin-[38-45] als auch in der Benzochinuclidin-Reihe[46] vorwiegend von Pyridyl- und Chinolyl-alkan- bzw. -alkensäuren ausgegangen wird, um nach intramolekularer Alkylierung, Acylierung, Aldol-Kondensation oder DIECKMANN-Esterkondensation über Säure- bzw. Keto-Gruppen die gewünschten Funktionen an den beiden Brückenpositionen 2 und 3 (analog 11 und 12 der Dibenzochinuclidine) einzubauen[47]. Die Einführung verschiedener funktioneller Gruppen über Chinuclidinalkylhalogenide - die jedoch ihrerseits auch wiederum aus Chinuclidinen mit Keto-Funktionen dargestellt werden[43,46,48-53] - wird weitgehend vermieden, da diese als wenig reaktiv beschrieben werden[46,48-50].

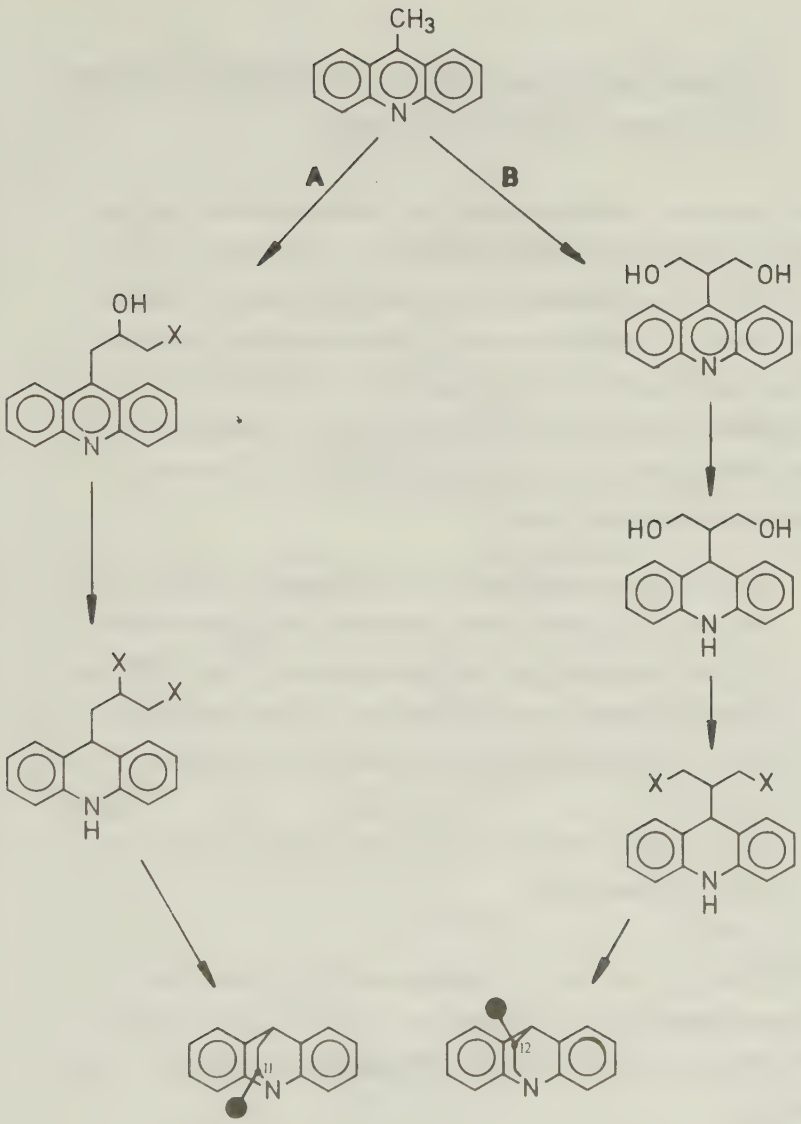
In der Benzochinuclidin-Literatur sind als Analoga zu den 11- und 12-substituierten Dibenzochinuclidinen, außer 3-Methylidenbenzochinuclidin[49] und 3-Hydroxymethyl-benzochinuclidin[51], keine weiteren Vertreter bekannt.

Eine nucleophile Substitution zur Aminbildung wurde unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen (20 h Bombenrohr, 180 °C) an 2-Brommethyl-chinuclidin[48] vorgenommen. Die Ausbeute betrug in diesem Fall knapp 10 % d.Th. Als weitere, allerdings intramolekulare Aminierung, wird die Umsetzung eines 3-Chlorethyl-chinuclidins beschrieben (Ausbeute 38.5 % d.Th.)[52].

Es wurde nun versucht, durch Modifizierung des von van der KROGT und WEPSTER vorgegebenen Reaktionsweges, eine Synthese für die substituierten Dibenzochinuclidine zu ermöglichen, und zwar durch Variation der mit 9-Methylacridin (**2**) zur Reaktion gebrachten Carbonyl-Komponenten.

Zur Darstellung von 11-substituierten Derivaten (Weg **A**) sollte 9-Methylacridin (**2**) mit α-substituierten Acetaldehyden umgesetzt und der Ringschluß über ein an der OH-Funktion halogeniertes Acridan angestrebt werden.

Ein Syntheseweg für 12-substituierte Dibenzochinuclidine (Weg **B**) bot sich, ausgehend von dem bereits von HOMBERGER und JENSEN[10] beschriebenen 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin, an. Dieses könnte nach katalytischer Hydrierung und anschließendem Austausch beider Hydroxyl-Gruppen durch Halogen unter Ringschluß zu 12-Halogenmethyl-dibenzochinuclidin führen. Es wäre dann allerdings zu untersuchen, ob und inwieweit nucleophile Substitutionsreaktionen mit den Dibenzochinuclidinhalogeniden durchführbar sind, um die Modellsubstanzen vom Typ der 12-Aminoalkyl-Derivate zu realisieren.



SCHEMA 3

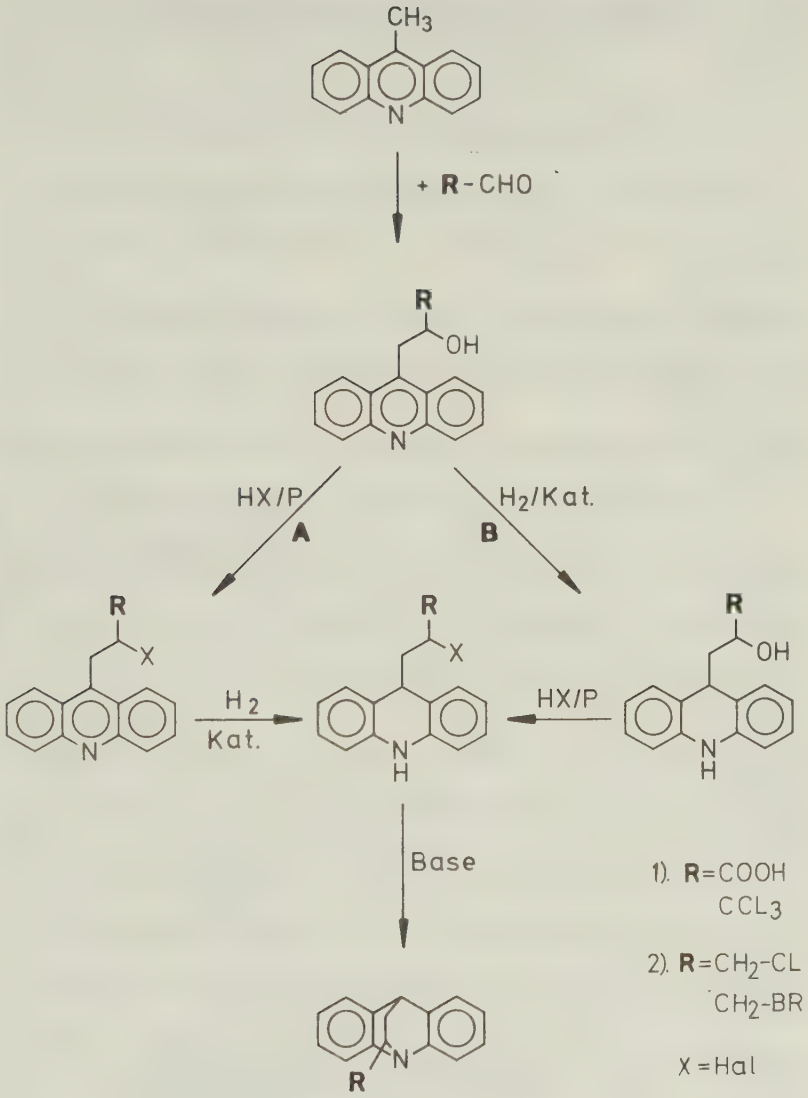
2.2.1. SYNTHESEN UND EIGENSCHAFTEN 11-SUBSTITUIERTER DIBENZO-[b,e]-1-AZA-BICYCLO[2.2.2]OCTADIENE

Mit Hilfe einer Aldol-Addition von 9-Methylacridin (**2**) und Aldehyden unterschiedlicher Substitution (R = COOH, CCl_3, CH_2X) sollten Verbindungen der allgemeinen Struktur eines in der Seitenkette 2-substituierten Hydroxyethyl-acridins darstellbar sein. Die in der Seitenkette 2-substituierten Halogenacridane, durch deren Cyclisierung die 11-substituierten Dibenzochinuclidine entstehen, könnten sich auf zweierlei Wegen synthetisieren lassen:

A Aufgrund der bekannten Oxidationsempfindlichkeit der Acridane, zunächst durch Umsetzung des 2-Hydroxyethyl-acridin-Derivates mit Halogenwasserstoffsäuren/P zum substituierten 2-substituierten 2-Halogenethyl-acridin und anschließende katalytische Hydrierung.

B Erst katalytische Hydrierung des Aldol-Adduktes und dann Halogenierung.

Aus den somit erhaltenen 11-substituierten Dibenzochinuclidinen wären sowohl die 11-Aminomethyl- als auch 11-Aminoethyl-dibenzochinuclidine entsprechend den Modellsubstanzen A und B zugänglich.


CH3
N
+ R-CHO
R
OH
HX/P
A
H2/Kat.
B
X
H2
Kat.
HX/P
Base
1). R=COOH
CCL3
2). R=CH2-CL
CH2-BR
X=Hal

SCHEMA 4

2.2.1.1. Umsetzung von 9-Methylacridin (**2**) mit Chloral

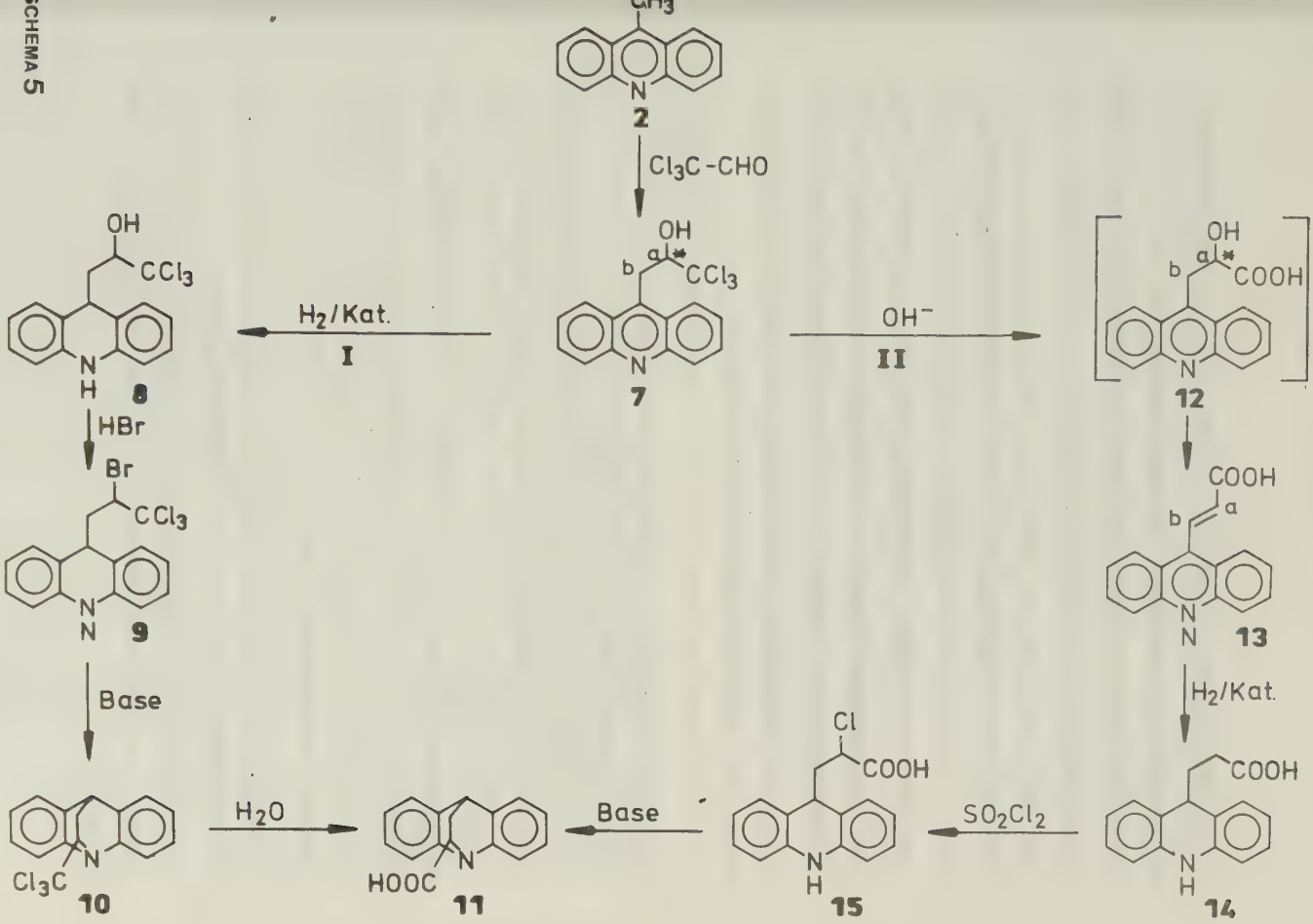
Einen Syntheseweg für 2-substituierte Chinuclidin-Derivate entwickelten GROB und RENK[38] (1954) sowie RUBTSOV et al.[39] (1955), indem sie durch Umsetzung von 4-Methylpyridin mit Chloral jeweils 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-pyridin darstellten.

BERNTHSEN und MUHLERT[54] hatten in der Acridin-Reihe das entsprechende 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) beschrieben.

Analog zu den obengenannten Autoren sollten 11-substituierte Dibenzochinuclidine zugänglich sein, wobei die bereits 1887 von BERNTHSEN[54] beschriebene Verbindung **7** Anwendung finden könnte. In Anlehnung an RUBTSOV et al.[39] sollte der Syntheseweg über die Produkte **8**, **9** und **10** zum 11-Carboxy-dibenzo-[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**11**) führen (*Schema 5*, **I**).

Entsprechend GROB und RENK[38] ließe sich durch alkalische Hydrolyse von **7** 9-(2-Carboxyvinyl)-acridin (**13**) bilden (dieses wurde auch schon 1887 von BERNTHSEN und MUHLERT[54] dargestellt), **13** zu 9-(2-Carboxyethyl)-acridan (**14**) hydrieren und dann mit Sulfurylchlorid zu 9-(2-Carboxy-2-chlorethyl)-acridan (**15**) umsetzen. **15** sollte nach alkalischem Ringschluß wiederum das 11-substituierte Carboxy-dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**11**) ergeben (*Schema 5*, **II**).

SCHEMA 5


2
Cl_3C-CHO
OH
CCl_3
a
b
7
H_2/Kat.
I
OH^-
II
8
HBr
Br
9
Base
10
H_2O
11
HOOC
Base
Cl
COOH
15
SO_2Cl_2
12
COOH
13
H_2/Kat.
14

Die verschiedensten Versuche, 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) entweder mit Raney-Nickel oder mit Pd/C - unter Modifizierung der Reaktionsbedingungen, wie Lösungsmittel und Temperatur bis zu 100 °C - zu **8** zu hydrieren, waren erfolglos.

Auch die Hydrierung mit Rh/C, im Neutralen sowie im Sauren, führte nicht zu dem gewünschten Acridan-Derivat **8**. In der Literatur[55a)] wird darauf hingewiesen, daß bei der Anwendung von Rh/C unter Normalbedingungen häufig eine schnelle Absättigung des Pyridin-Kerns erfolgt, jedoch anschließend durchaus ebenfalls ein langsamerer Angriff annellierter Benzole eintreten kann, der rechtzeitig abgeblockt werden muß.

Bei dem Einsatz von Rh/Al_2O_3 ist eine weitergehende Hydrierung benachbarter Benzolkerne noch wahrscheinlicher und weniger leicht kontrollierbar auszuschalten [55b)].

Jedoch selbst mit Rh/Al_2O_3 konnten weder das Pyridin noch die Benzole von 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) angegriffen werden.

Das analoge Pyridin wurde von RUBTSOV et al.[39)] in einer 1proz. alkoholischen Chlorwasserstoffsäure-Lösung mit PtO_2 zu Piperidin hydriert. Es erschien unwahrscheinlich, daß ähnlich drastische Reaktionsbedingungen für die entsprechenden Acridine erforderlich seien. Außerdem war zu befürchten, daß mit PtO_2 die Benzolkerne des Acridins angegriffen würden.

Diese Annahme wurde bestätigt: Die Hydrierung mit PtO_2 in EtOH führte laut NMR- und IR-Spektrum zu einer Aufhebung der Aromatizität.

Auch über das Hydrolyseprodukt von **7**, das 9-(2-Carboxyvinyl)-acridin (**13**)[54], war es nicht möglich, unter den oben erwähnten Bedingungen, eine Hydrierung zu erreichen. GROB und RENK[38] hydrierten das analoge Pyridin mit Raney-Nickel bei 130 atü und einer Temperatur von 180 - 185 °C*; KLEIMAN und WEINHOUSE[56] benutzten wiederum PtO_2.

Die in der Literatur beschriebenen Verbindungen 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) und 9-(2-Carboxyvinyl)-acridin (**13**) sind spektral nicht charakterisiert. Sie wurden deshalb nmr-, ir- und massen-spektroskopisch untersucht.

NMR-Spektrum

In Analogie zu 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) (*Tab. 1*) sollten die Protonen H_a und H_b der Alkylkette von 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) ein 3-Spin-Kopplungssystem ergeben mit einem relativ kleinen $\Delta\nu/J$-Wert. Zu berücksichtigen wäre allerdings das dem a-Proton benachbarte Asymmetriezentrum welches eine Nichtäquivalenz der b-Protonen hervorruft, so daß sich für die aliphatischen Protonen von **7** (nach Austausch des OH-Protons) ein ABC-Spin-System ergeben könnte. Das Multi-

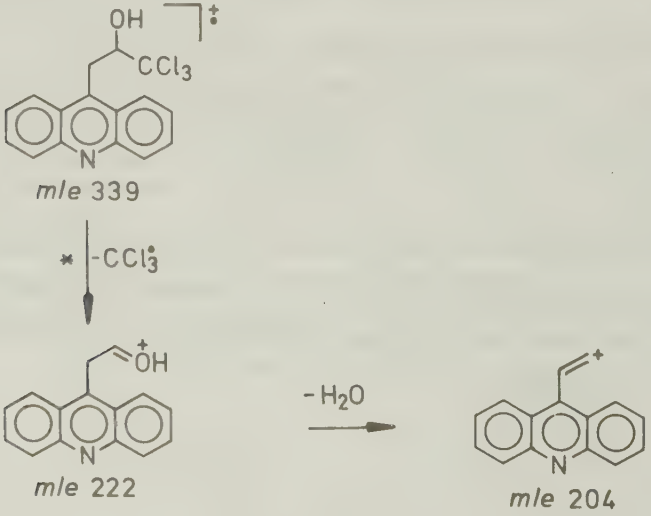
---

* Eine Druckhydrierung unter weniger drastischen Bedingungen für die entsprechenden Acridine wäre denkbar, war jedoch unter den damaligen gegebenen technischen Voraussetzungen nicht durchführbar.

plett bei δ = 4.6 - 3.7 ppm entspricht grob den in der Literatur angegebenen Aufspaltungsmustern für AB_2-Systeme, jedoch mit einer insgesamt komplexeren Struktur. Das D_2O austauschbare OH-Proton erscheint als Dublett bei δ = 6.6 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J_{OH,a}$ = 6 Hz, die acht Aromaten-Protonen als Multiplett im Bereich δ = 8.6 - 7.4 ppm.

Im IR-Spektrum ließen sich die für Acridine typischen Schwingungsbanden (*Tab. 2*) wiederfinden sowie die CO-Deformationsabsorption bei $\tilde{\nu}$ = 1085 cm^{-1} und die weniger charakteristischen breiten OH-Valenzbanden entsprechend Produkt **4** und **5**.

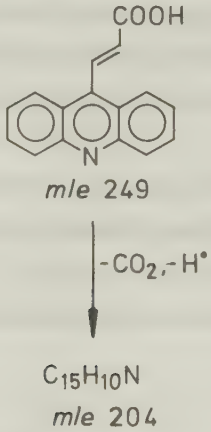
Massen-spektroskopisch wurden vor allem neben dem allgemeinen Abbauweg **IA** der 9-substituieren Acridine (*Schema 2*) speziell folgende m/e-Werte festgestellt, die den nachfolgend beschriebenen Fragmentierungen entsprechen könnten:



Das durch Hydrolyse und Eliminierung von Wasser aus **7** gebildete 9-(2-Carboxyvinyl)-acridin (**13**) zeigt im NMR-Spektrum die für 1,2-disubstituierte Olefine typische Spin,Spin-Aufspaltung. Aufgrund der Kopplungskonstanten(J_{ab} = 16 Hz) der beiden Ethylen-Protonen konnte auf eine trans-Kopplung geschlossen werden. Nach PASCUAL, MEIER und SIMON[57] erfolgte die Zuordnung der Resonanzfrequenzen für die Dubletts der beiden a- und b-Protonen:
Das dem Acridin benachbarte H_b erscheint bei δ = 8.83 ppm; für das der Carboxyl-Gruppe benachbarte H_a resultiert eine chemische Verschiebung von δ = 6.75 ppm.
Bei δ = 14.75 ppm wird das mit D_2O austauschbare verbreiterte Carboxyl-OH registriert.

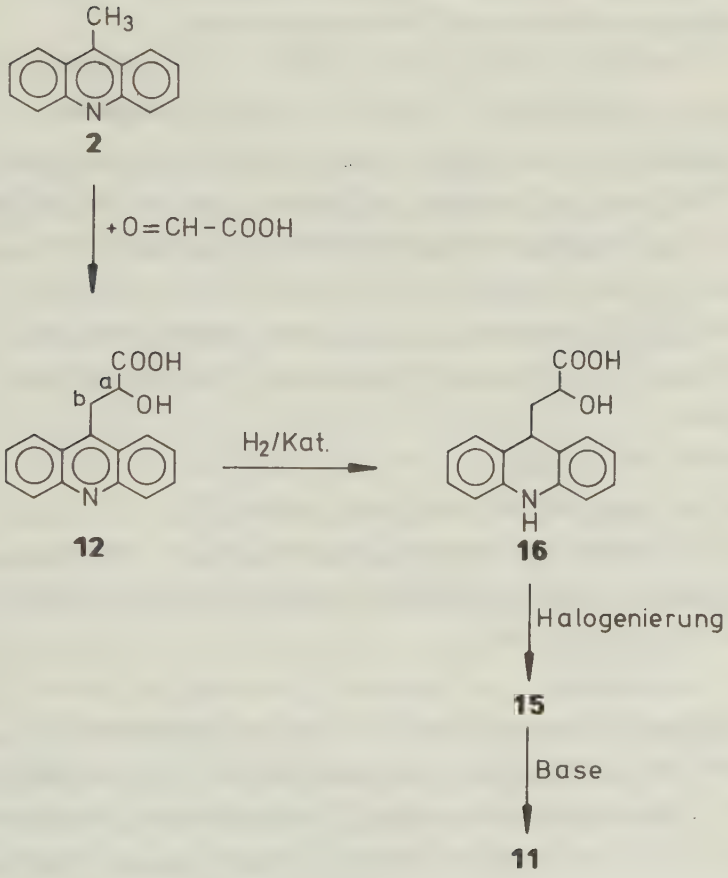
Ein weiterer Strukturbeweis der in 9-Position substituierten Acridinalkylkette wird durch das IR-Spektrum geliefert:
Zwei Schwingungsbanden bei $\tilde{\nu}$ = 970 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 940 cm^{-1} weisen auf trans-ständige CH-Deformationsschwingungen des Ethylens hin. Die zum Acridin in Konjugation stehende olefinische Doppelbindung könnte der Absorption bei $\tilde{\nu}$ = 1630 - 1615 cm^{-1} zugeordnet werden.
Durch die α,β-ungesättigte Carboxyl-Funktion wird bei $\tilde{\nu}$ = 1690 cm^{-1} eine Carbonyl-Valenzschwingung sowie bei $\tilde{\nu}$ = 1175 cm^{-1} eine CO-Valenzschwingung der Hydroxyl-Gruppe hervorgerufen.
Eine sehr breite Bande im Bereich $\tilde{\nu}$ = 2600 - 2200 cm^{-1} könnte der Säure-OH-Valenzschwingung entsprechen.

Die spezifische Fragmentierung von **13** im Massenspektrometer scheint im wesentlichen über Kohlendioxid mit anschließender Wasserstoff-Radikal-Abspaltung zu verlaufen (Hauptabbauweg **IA**, *Schema 2*).



2.2.1.2. Umsetzung von 9-Methylacridin (**2**) mit Glyoxylsäure

Durch Aldol-Addition von 9-Methylacridin (**2**) mit Glyoxylsäure sollte das bei der Hydrolyse von 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) intermediär gebildete 9-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-acridin (**12**) entstehen, welches wiederum, entsprechend dem allgemeinen Reaktionsprinzip, nach Hydrierung,


CH3
N
2
+O=CH-COOH
COOH
a
b
OH
N
12
H2/Kat.
COOH
OH
N
H
16
Halogenierung
15
Base
11

SCHEMA 6

Halogenierung und alkalischem Ringschluß über die Produkte **16** und **15** zu dem bereits erwähnten 11-Carboxy-dibenzochinuclidin (**11**) führen könnte.
Es müßte auch hier, wie in den beiden vorhergehenden Fällen, mit Hydrierungsschwierigkeiten gerechnet werden.

Auch dieser Reaktionsweg - über eine Acridylpropionsäure zu den gewünschten 11-Aminomethyl-dibenzochinuclidinen zu gelangen - ließ sich nur teilweise realisieren. Zwar war es möglich, 9-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-acridin (**12**) zu isolieren und spektral zu identifizieren, jedoch gelang es nicht, **12** unter den bereits für Verbindung **7** und **13** beschriebenen Reaktionsbedingungen zu 9-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-acridan (**16**) zu hydrieren.
Analoge Chinolylalkan- bzw. -alkensäuren und deren Derivate werden mit Raney-Nickel unter Druck hydriert[58].
Für 9-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-acridin (**12**) wäre ebenfalls eine Druckhydrierung mit Raney-Nickel oder Pd/C zu **16** denkbar (siehe Fußnote Seite 41).

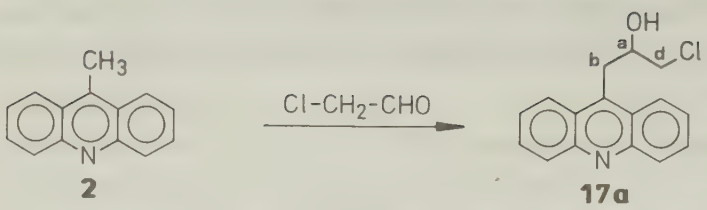
Spektroskopische Messungen von 9-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-acridin (**12**) ergaben für das NMR-Spektrum ein dem 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) vergleichbares Kopplungsmuster vom Typ ABC. Das sehr verbreiterte, mit D_2O austauschbare OH-Singulett, erscheint bei δ = 5.4 ppm.

Der ms Abbau verläuft nach Eliminierung von Wasser zu m/e 249 entsprechend 9-(2-Carboxyvinyl)-acridin (**13**) (Hauptabbauweg **IA** , *Schema 2*).

2.2.1.3. Umsetzung von 9-Methylacridin (**2**) mit α-Halogenacetaldehyden

Es wurde gezeigt, daß die Synthese 11-substituierter Dibenzochinuclidine über Acridylalkansäure-Derivate aufgrund der dargestellten problematischen Hydrierung zu den Acridanen nicht durchführbar war. Trotz der in der Chinuclidin-Literatur beschriebenen Schwierigkeiten sollte die Darstellung der 11-Aminoalkyl-dibenzochinuclidine über die entsprechenden Halogenmethyl-dibenzochinuclidine erfolgen.

Die Umsetzung von α-Halogenacetaldehyden mit 9-Methylacridin (**2**) führte zu 9-(2-Hydroxy-3-halogenpropyl)-acridin (**17**). Der Einsatz von Bromacetaldehyd, freigesetzt aus dem Dimethyl- oder Diethylacetal, erwies sich als ungünstig, da sich der Aldehyd während der Umsetzung zersetzte bzw. polymerisierte, so daß nur eine minimale Ausbeute an **17b** resultierte. Weitaus bessere Ausbeuten an 9-(2-Hydroxy-3-halogenpropyl)-acridin (**17**) ergaben sich bei der Reaktion von 9-Methylacridin (**2**) mit frisch destilliertem α-Chloracetaldehyd zu **17a**.



2 **17a**

Dieses wurde spektral identifiziert.

Im NMR-Spektrum wird die Kopplung der a-, b- und d-Protonen durch ein komplexes Multiplett bei δ = 4.5 - 3.5 ppm charakterisiert.

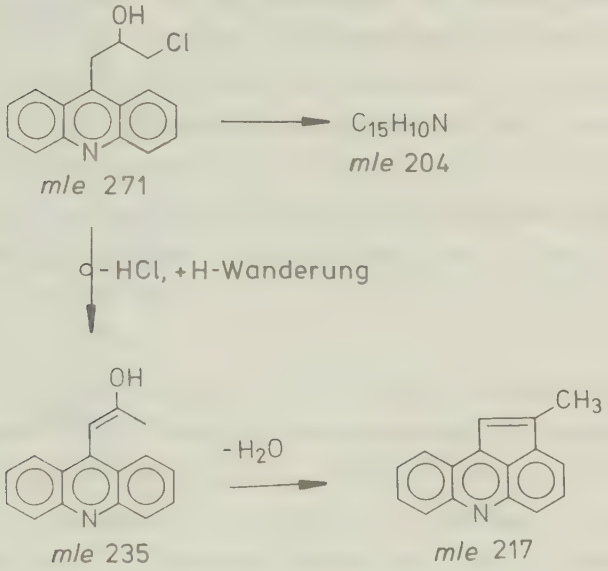
Im Unterschied zu Verbindung **7** und **12** wird die ABC-Spin,Spin-Aufspaltung noch durch die Kopplung der dem Asymmetriezentrum benachbarten und damit nicht äquivalenten d-Protonen überlagert. Die chemische Verschiebung von H_b und H_d scheint vergleichbar zu sein, so daß somit ein ABCDE-Kopplungsmuster vorliegen sollte.

Das mit D_2O austauschbare verbreiterte Singulett der OH-Gruppe erscheint bei δ = 5.4 ppm.

Eine weitere Charakterisierung erfolgt durch das IR-Spektrum mittels der CO-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 1040 cm^{-1} sowie der CH-Valenzabsorptionen im Bereich oberhalb $\tilde{\nu}$ = 3000 cm^{-1}.

Das Massen-Spektrum zeigte, daß nach Eliminierung von HCl zu m/e 235 und nach Wasserabspaltung m/e 217 gebildet wird, wel-

ches der angegebenen Struktur entsprechen könnte. Weiterhin wurde wiederum m/e 204 festgestellt (Hauptabbauweg **IA** , *Schema*).

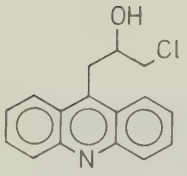


2.2.1.3.1. Umsetzungsreaktionen von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**)

a) mit Halogenwasserstoffsäure/Phosphor

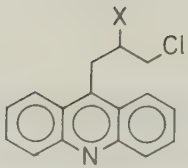
b) mit Thionylchlorid

Es sollte versucht werden, nach dem allgemeinen Reaktionsprin-



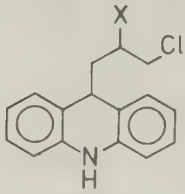
17a

1. HX / P
2. $SOCl_2$



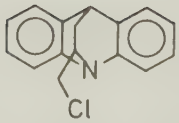
18

H_2/Kat.



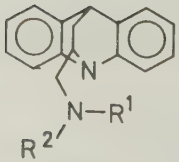
19

Base



20

HNR^1R^2

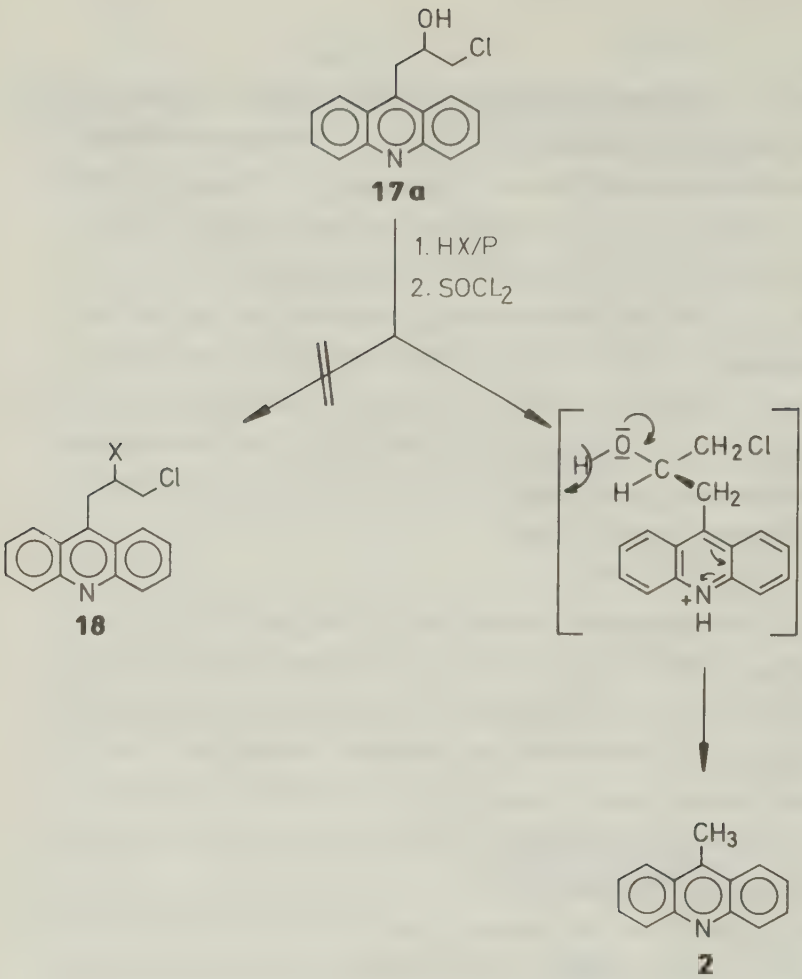


21 X = Hal

SCHEMA 7

zip 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) entweder mit den wäßrigen Halogenwasserstoffsäuren, Jodwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, in Gegenwart von Phosphor zu **18** zu halogenieren bzw. die Hydroxyl-Gruppe von **17a** mit Thionylchlorid zu chlorieren. Nach anschließender Hydrierung von **18** zu 9-(2-Halogen-3-chlorpropyl)-acridan (**19**) sollte **19** im Basischen zu 11-Chlormethyl-dibenzochinuclidin (**20**) führen; wobei zu untersuchen wäre, ob sich **20** - entgegen den Literaturangaben[46,48-50] bezüglich der Reaktivität des entsprechenden Chinuclidins - mit Aminen zu 11-Aminomethyl-dibenzochinuclidinen (**21**) umsetzen läßt.

Alle Halogenierungsversuche von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) - sowohl die mit den Halogenwasserstoffsäuren als auch die mit Thionylchlorid - führten nicht zum Erfolg. Anstelle der gewünschten 9-(2-Halogen-3-chlorpropyl)-acridine (**18**) bildete sich in jedem Fall 9-Methylacridin (**2**) zurück. Die Reaktion von **17a** nach **2** ließe sich als sauer katalysierte Retro-Aldol-Addition erklären:
Durch Einwirkung der Säuren erfolgt Protonierung des Kernstickstoffs. Diese führt zu einer Verstärkung des negativen Mesomerie-Effektes des Acridin-Stickstoffs und damit zu einer Erhöhung der Nucleophilie vom Kohlenstoff-9, welches aufgrund seines negativen Induktiv-Effektes Bindungstrennung von C-Atom 1 und C-Atom-2 der Alkylseitenkette zur Folge hat und damit zur Rückbildung des stabilen 9-Methylacridins (**2**) führt.


OH
Cl
N
17a
1. HX/P
2. SOCl2
X
Cl
N
18
H
O
C
CH2 Cl
H
CH2
+N
H
CH3
N
2
X=J, Br, Cl

Im Gegensatz hierzu beschreibt EISLEB[59] (1936) die Bildung von 9-(2-Bromethyl)-acridin durch Umsetzung von 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) mit 66proz. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr bei 160 - 170 °C. Diese drastischen Reaktionsbedingungen weisen auf eine hohe Stabilität von **3** hin. FISCHER et al. führen die Chlorierung von **3** mit Thionylchlorid in Benzol durch.

Die Tatsache, daß 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) bereits beim Umkristallisieren in Ethanol Rückbildung zu 9-Methylacridin (**2**) erfährt, deutet eine geringe thermische Stabilität des Aldol-Adduktes **17a** an. Das später beschriebene zweifache Aldol-Addukt von 9-Methylacridin (**2**) mit Formaldehyd, das 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin (**43**) sowie das Addukt von **2** mit Chloral, das 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropryl)-acridin (**7**) als auch das mit Glyoxylsäure erhaltene 9-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-acridin (**12**) erwiesen sich gleichfalls - im Gegensatz zu **17a** - als thermisch stabiler. Ihr Verhalten gegenüber Säuren oder Basen unter verschiedenen Temperaturbedingungen wurde allerdings nicht näher untersucht. Es konnte jedoch festgestellt werden, daß Säure-bzw. Basenkatalyse keinen günstigen Einfluß auf die jeweiligen Aldol-Additionen ausübten. Ebenfalls konnte die Aussage von BERNTHSEN und MUHLERT[54] bestätigt werden, daß bei der alkalischen Hydrolyse von 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (**7**) zu 9-(2-Carboxyvinyl)-acridin (**13**) starke Rückbildung zu 9-Methylacridin (**2**) stattfindet.

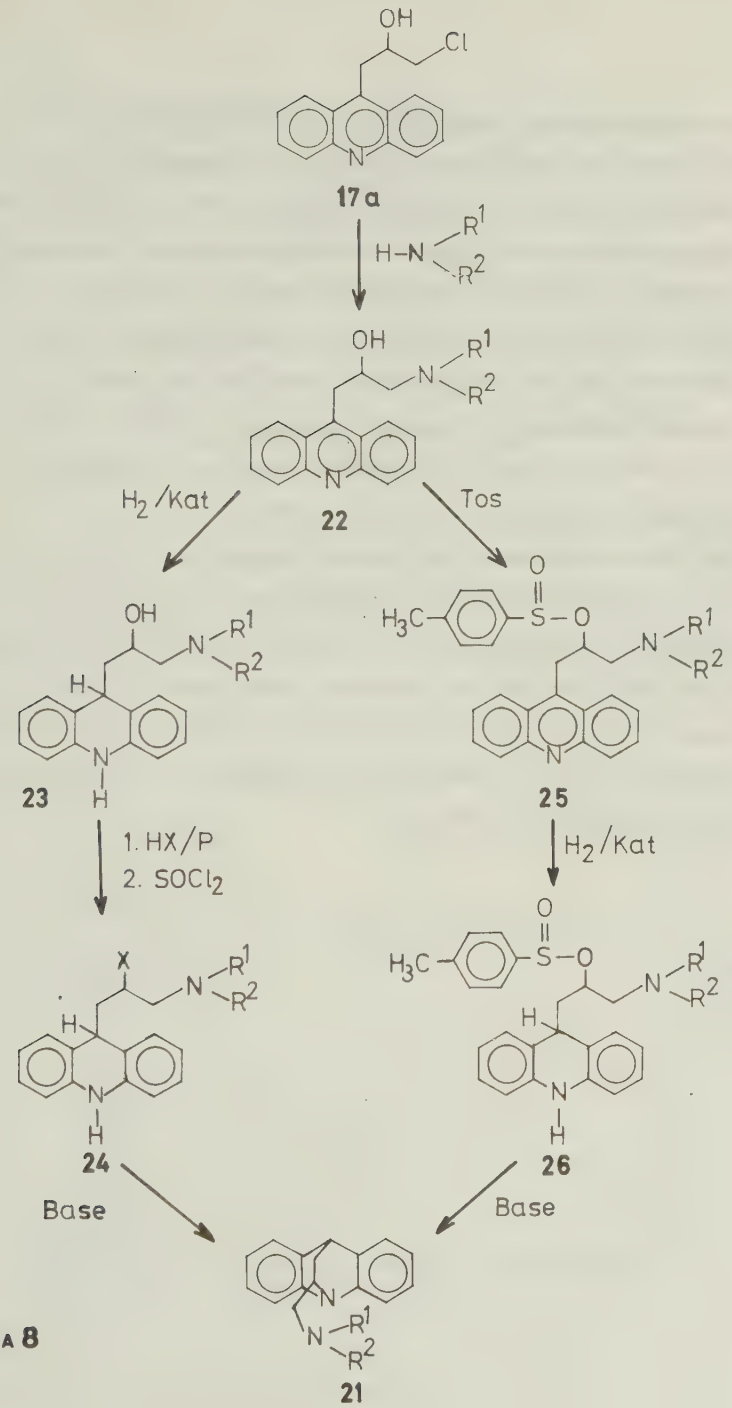
Analog der Darstellung von 9-(2-Aminoethyl)-acridin aus 9-(2-Bromethyl)-acridin (EISLEB[51]) sollte 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) mit Aminen zu den entsprechenden Acridin-aminoalkoholen umgesetzt werden.
Eine basenkatalysierte Retro-Aldol-Addition von **17a** zu 9-Methylacridin (**2**) müßte als denkbare Nebenreaktion in Betracht gezogen werden.

2.2.1.3.2. Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) mit Aminen und Phthalimidkalium

Zwei Möglichkeiten bestünden, nach erfolgreicher Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) zu 9-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-acridin (**22**), die gewünschten 11-substituierten Amino-dibenzochinuclidine **21** zu synthetisieren.

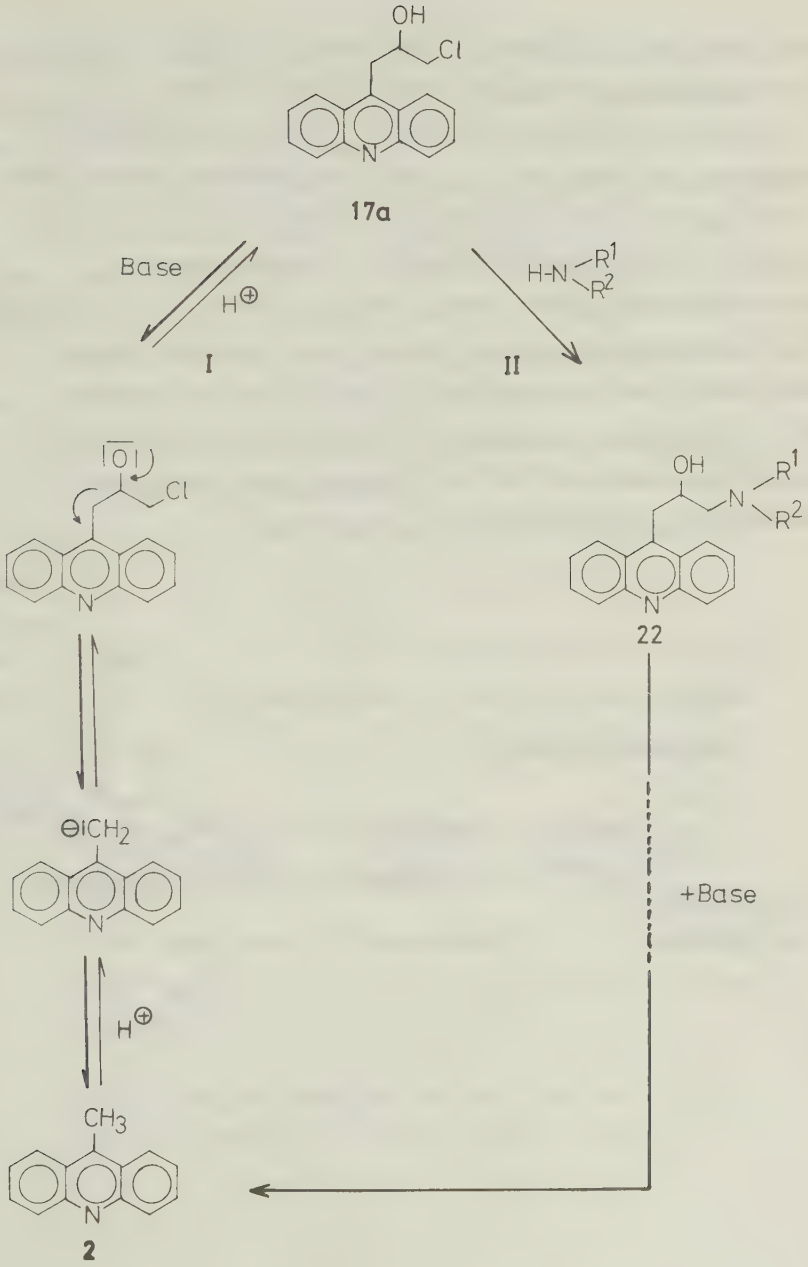
A Nach erfolgter katalytischer Hydrierung zu **23** Umsetzung mit Halogenwasserstoffsäure/Phosphor oder Thionylchlorid zu den β-Halogenaminen **24** und anschließendem Ringschluß im Basischen zu **21**.

B Überführung der Hydroxyl-Gruppe des Acridin-aminoalkohols **22** in das entsprechende Tosyl-Derivat **25**, welches nach katalytischer Hydrierung zu **26** das 11-substituierte Aminomethyl-dibenzochinuclidin **21** bilden könnte.

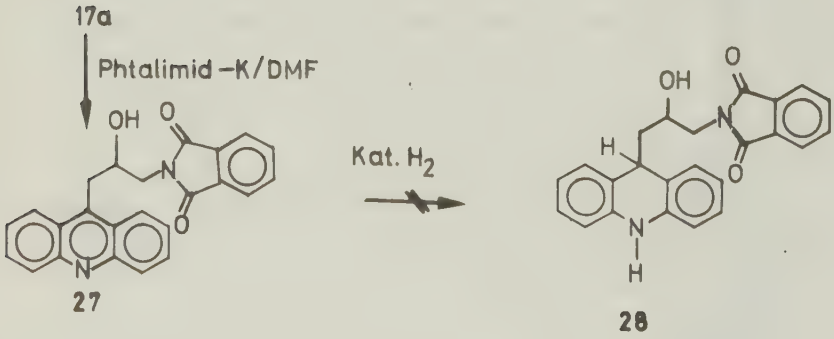

OH
Cl
N
17a
H-N
R1
R2
OH
N
R1
R2
N
22
H2/Kat
Tos
23
25
OH
N
R1
R2
H
N
H
O
H3C
S
O
N
R1
R2
N
1. HX/P
2. SOCl2
H2/Kat
X
24
26
Base
Base
N
N
R1
R2
21

SCHEMA 8

Auch durch Umsetzung von **17a** mit verschiedenen Aminen sowie Modifizierung der Versuchsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur und Zeit) ergab sich keine Möglichkeit, die 11-basisch substituierten Dibenzochinuclidine zu synthetisieren. Verschiedene Acridin-aminoalkohole **22** ließen sich zwar ms nachweisen, jedoch erschien es für den präparativen Maßstab nicht sinnvoll, die Synthese über die Wege A und B weiter zu verfolgen.
Wie bereits befürchtet , bildete sich wieder - wenn auch nicht so vollständig wie unter den beschriebenen sauren Reaktionsbedingungen - 9-Methylacridin (**2**) zurück.
Man kann davon ausgehen, daß es sich hierbei um die erwähnte basenkatalysierte Retro-Aldol-Addition handelt. Kinetische Untersuchungen wären erforderlich, um festzulegen, ob die Rückreaktion schneller über 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin **17a** abläuft (Weg I) oder über die Bildung von 9-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-acridin (**22**) und anschließende Retro-Reaktion zu 9-Methylacridin (**2**) (Weg 2).


OH
Cl
N
17a
Base
H⊕
I
H-N
R1
R2
II
OH
Cl
N
22
+Base
⊖ICH2
H⊕
CH3
2

Reaktionen von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) mit dem etwas geringer basischen Phtalimid-Anion führten in wasserfreiem DMF erstaunlicherweise zu bedeutend besseren Ergebnissen. Es konnte ca. 50 % d.Th. 9-(2-Hydroxy-3-phthalimidopropyl)-acridin (**27**) isoliert werden. Rückbildung zu 9-Methylacridin (**2**) wurde auch in diesem Fall nachgewiesen.
Die anschließende katalytische Hydrierung von **27** zu 9-(2-Hydroxy-3-phtalimidopropyl)-acridan (28) war unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen (siehe Seite 36) wiederum nicht durchführbar. Analog den an dieser Stelle aufgeführten verbindungen wäre auch für 9-(2-Hydroxy-3-phtalimidopropyl)-acridin (**27**) eine Druckhydrierung angebracht.



27 28

Der spektrale Nachweis von **27** führte zu folgenden Ergebnissen:
Das NMR-Spektrum zeigt für das a-Proton sowie für die beiden dem Asymmetriezentrum benachbarten b- und d-Protonen ein komplexes Multiplett, von dem sich deutlich ein um den Schwerpunkt δ = 3.85 ppm spiegelbildlich angeordnetes Multiplett abhebt.
Durch Einführung des Phthalimid-Restes in 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) muß somit für **27** im Vergleich zu **17a** ein größerer chemischer Verschiebungsunterschied der b- und d-Protonen hervorgerufen worden sein.
Das OH-Proton erscheint bei δ = 5.1 ppm als Dublett mit $J_{OH,a}$ = 6 Hz und ist mit D_2O austauschbar.
Im Aromatenmultiplett des Acridins ($\tilde{\nu}$ = 8.6 - 7.4 ppm) sind zusätzlich die aromatischen Protonen des Phthalimid-Restes enthalten.
Das IR-Spektrum zeigt die für 5-Ring-Imide charakteristischen symmetrischen und asymmetrischen C=O-Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu}$ = 1710 - 1700 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 1660 cm^{-1}.

Für die Fragmentierung des Molekül-Radikal-Kations m/e 382 im Massenspektrometer gibt es drei Möglichkeiten:

I Abspaltung eines 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin-Radikals unter Bildung des Basis-Peak m/e 160 sowie dessen Folgeprodukts m/e 133.

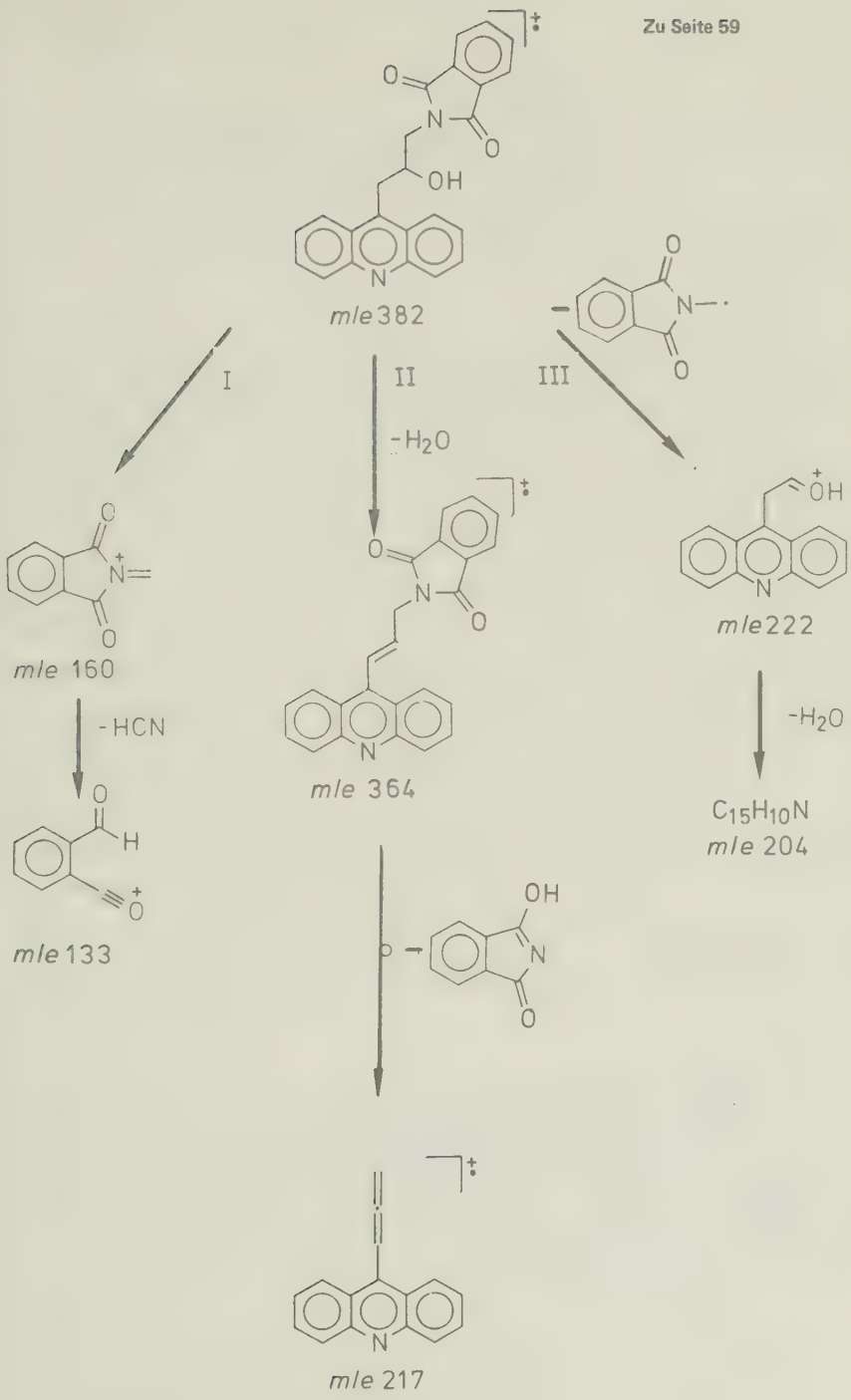
II Abspaltung von Wasser zu m/e 364, welches unter Mc-Lafferty-Umlagerung zu m/e 217 führen sollte.

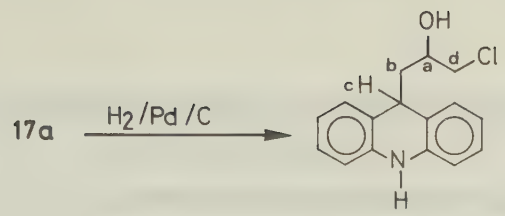
III Abspaltung eines N-Methylen-phthalimido-Radikals zu m/e 222 und Eliminierung von Wasser zu m/e 204 (und Hauptabbauweg **IA**, *Schema 2*).

2.2.1.3.3. Katalytische Hydrierung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**)

Wie gezeigt wurde, war es unter den angegebenen Voraussetzungen nicht möglich, 9-(2-Hydroxy-3-phthalimidopropyl)-acridan (**28**) durch Hydrierung des entsprechenden Acridin-Derivates **27** zu erhalten. Ebensowenig gelang es, in 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) die funktionellen Gruppen der aliphatischen Seitenkette nucleophil in Gegenwart starker Säuren sowie Basen auszutauschen, da in diesen Fällen unter Retro-Aldol-Addition 9-Methylacridin (**2**) rückgebildet wird. Es wurde daher versucht, durch Verwendung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) als Ausgangsverbindung für die gewünschten 11-substituierten Dibenzochinuclidine diese Schwierigkeiten zu umgehen. (*Schema 4*, B).

Bei der katalytischen Hydrierung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) mit Pd/C konnte vollständige Umsetzung zu **29** erst nach ca. 5 d beobachtet werden. Aufgrund der großen Oxidationsempfindlichkeit von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) erfolgt bei allen Umsetzungsreaktionen Rückbildung zu den entsprechenden Acridin-Derivaten und 9-Methylacridin (**2**), was in gesättigter Argon-Atmosphäre zurückgedrängt werden kann.


m/e 382
I
II
III
-H2O
m/e 160
-HCN
m/e 133
m/e 364
m/e 222
-H2O
C15H10N
m/e 204
m/e 217



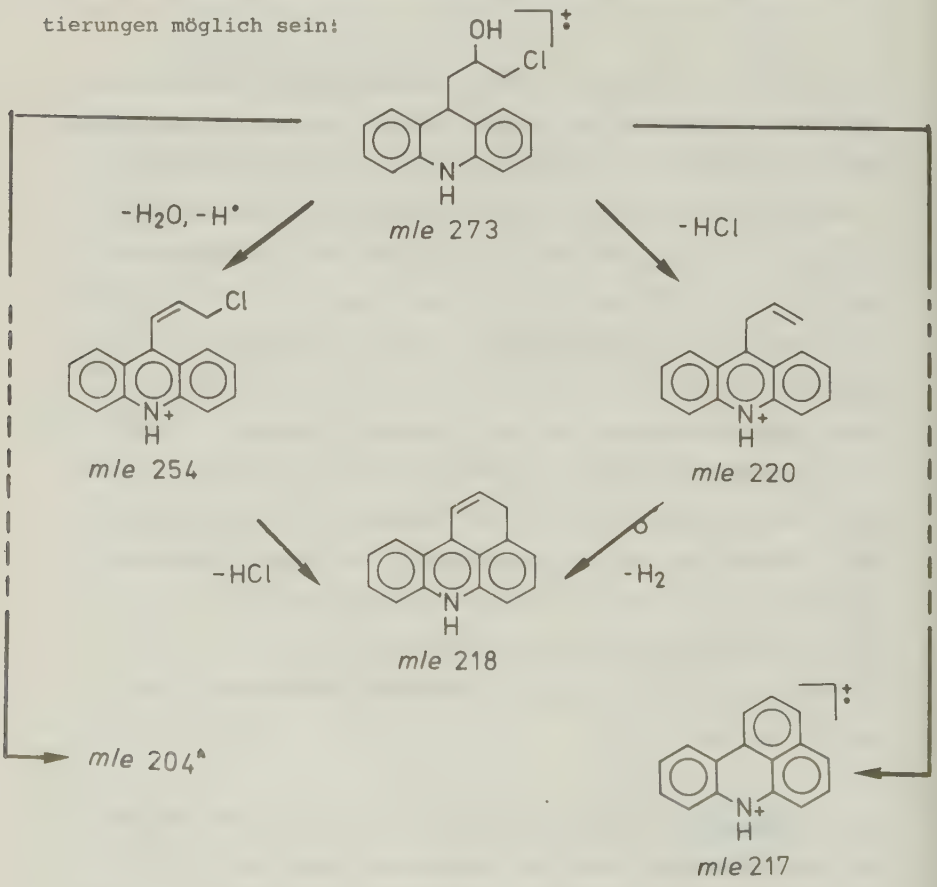
29

29 wurde spektroskopisch belegt. Im NMR-Spektrum zeigte sich, daß durch Hydrierung des Acridin-Systems **17a** zum Acridan-System **29** wiederum die in 1-Stellung befindlichen zwei b-Protonen diamagnetisch verschoben werden (vergleiche Verbindung **4** und **5**, *Tab. 1*). Sie erscheinen als Multiplett mit ihrem Schwerpunkt bei δ = 1.67 ppm. Das mit ihnen koppelnde c-Proton zeigt ein stark verbreitertes Triplett, dessen Schwerpunkt (δ = 4.25 ppm) ebenfalls in Analogie zu dem von Verbindung **4** (*Tab. 1*) steht. Das gleichfalls mit den b-Protonen koppelnde Proton a (δ = 3.63 ppm) sollte mit den benachbarten d-Protonen (δ = 3.37 ppm) den ABC-Teil des ABCXY-Spin-Systems der Protonen a, d und b darstellen. Es ist hinsichtlich des Aufspaltungsmusters annähernd vergleichbar mit dem von Verbindung **12**.
Das mit D_2O austauschbare OH-Proton wird bei δ = 2.07 ppm registriert, das N-10-Proton, entsprechend Verbindung **4** und **5**, bei δ = 6.1 ppm.

Das IR-Spektrum belegt ebenfalls die Hydrierung des Acridins **17a** zum Acridan **29** (*Tab. 2*). Zusätzlich konnte die NH-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 3370 cm^{-1} in KBr und $\tilde{\nu}$ = 3410 cm^{-1} in Chloroform als auch die aromatische CN-Valenzschwingung ($\tilde{\nu}$ = 1285

cm^{-1} in KBr, $\tilde{\nu}$ = 1280 cm^{-1} in $CHCl_3$) nachgewiesen werden.

Massenspektrometrisch könnten neben dem Hauptabbau **IIA** (*Schema 2*), belegt durch metastabile Peaks, folgende weiteren Fragmentierungen möglich sein:



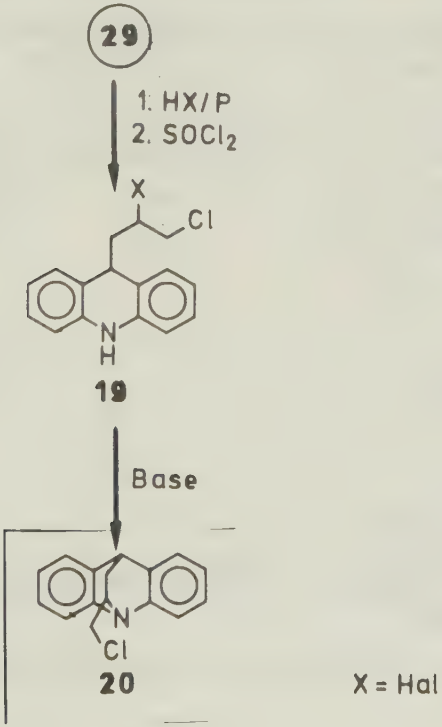
* siehe Fragmentierung Seite 32

2.2.1.3.3.1. Umsetzungsreaktionen von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**)

a) mit Halogenwasserstoffsäuren/Phosphor

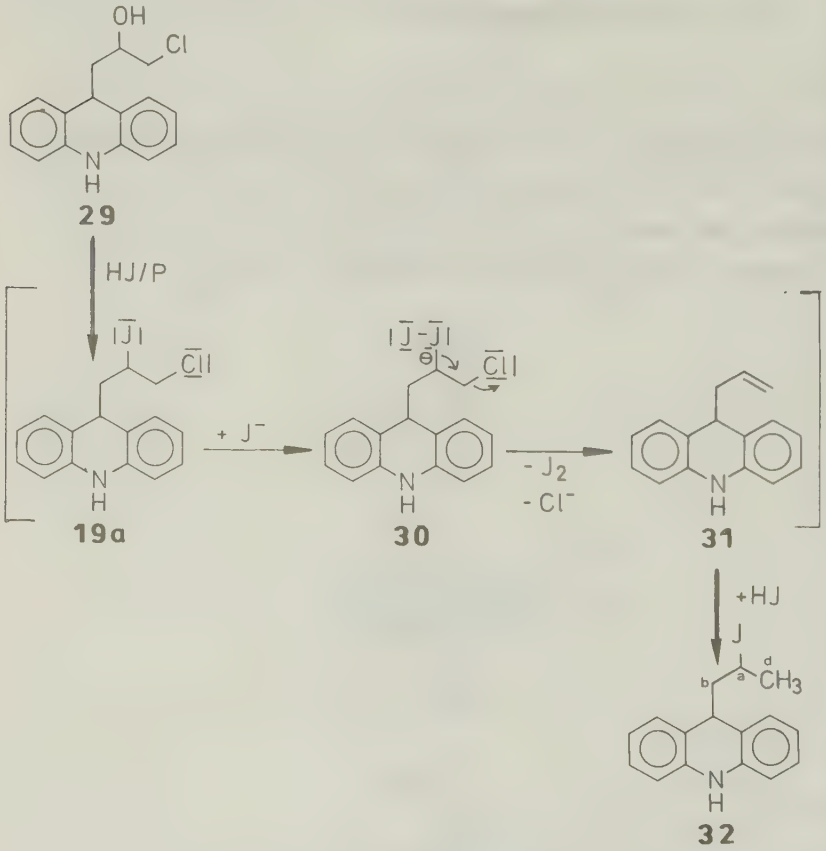
b) mit Thionylchlorid

Entsprechend dem allgemeinen Reaktionsprinzip sollte 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) mit Halogenwasserstoffsäure/Phosphor oder mit Thionylchlorid zu 9-(2-Halogen-3-chlorpropyl)-acridan (**19**) umgesetzt werden, welches unter Ringschluß zu 11-Chlormethyl-dibenzochinuclidin (**20**) führen könnte.



SCHEMA 9

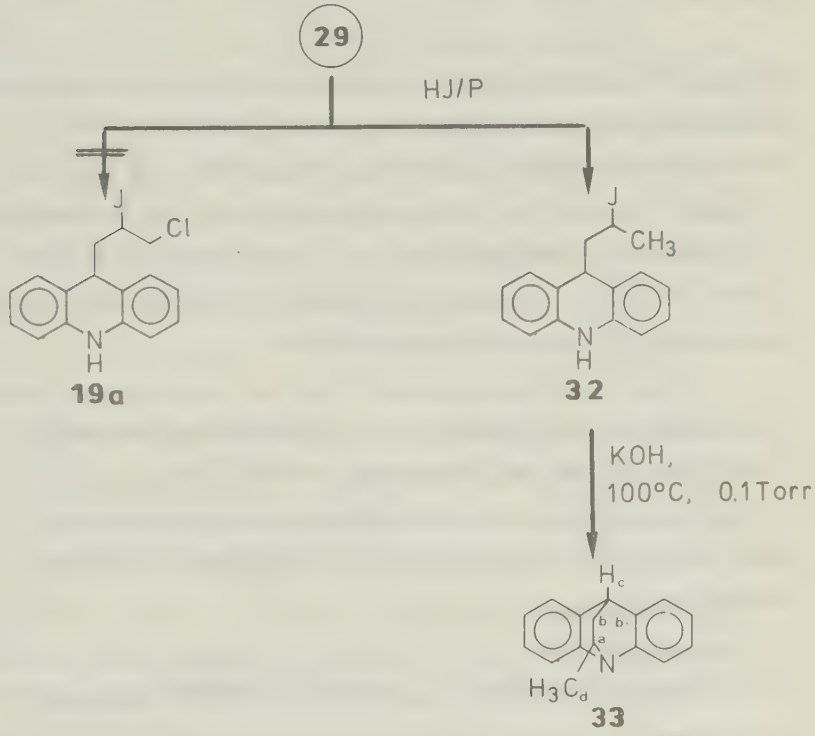
Bei der Umsetzung mit Jodwasserstoffsäure/Phosphor wurde nicht das erwartete 9-(2-Jod-3-chlorpropyl)-acridan (**19a**) gebildet, sondern 9-(2-Jodpropyl)-acridan (**32**).



Die Enthalogenierung von **29** zu **32** ließe sich folgendermaßen diskutieren:

Die nucleophile Substitution der Hydroxyl-Gruppe in **29** durch

Jodwasserstoffsäure/Phosphor ergibt zwar intermediär 9-(2-Jod-3-chlorpropyl)-acridan (**19a**), das eingeführte Jod wird jedoch von einem weiteren Jodid nucleophil angegriffen, so daß es zur Bildung des aktivierten Komplexes **30** kommt, der leicht unter Abspaltung von Jod und Chlorid Eliminierung zu 9-(2-Propenyl)-acridan (**31**)[61] erfährt. Durch Addition von Jodwasserstoffsäure an **31** entsteht 9-(2-Jodpropyl)-acridan (**32**).



9-(2-Jodpropyl)-acridan (**32**) konnte mit pulverisiertem KOH im Feinvakuum zu 11-Methyl-dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]-octadien (**33**) umgesetzt werden. Wie Dibenzochinuclidin sublimierte auch das 11-substituierte Methyl-Derivat **33** aus dem Reaktionsansatz. Die von van der KROGT und WEPSTER beschriebene Cyclisierungsmethode[5] zum unsubstituierten Dibenzochinuclidin ließ sich für die Darstellung 11-substituierter Derivate nicht anwenden*.

Bromwasserstoffsäure/Phosphor führte ebenfalls nicht zur Substitution der Hydroxy-Gruppe am C-Atom 2 und damit nicht zu 9-(2-Brom-3-chlorpropyl)-acridan (**19b**), sondern es erfolgte teilweise nucleophiler Austausch des Chlorids durch Bromid zu 9-(2-Hydroxy-3-brompropyl)-acridan. Neben Ausgangssubstanz wurden vor allem die oxidierten Formen und rückgebildetes 9-Methylacridin (**2**) dc und ms nachgewiesen.

Auch Thionylchlorid ergab nicht das gewünschte Dihalogen-Derivat. Mittels NMR und Massenspektrometrie ließ sich nicht 9-(2,3-Dichlorpropyl)-acridan (**19c**) nachweisen; es schien sich vielmehr ein höhermolekulares oxidiertes Produkt gebildet zu haben.

9-(2-Jodpropyl)-acridan (**32**) und das ringgeschlossene Umset-

---

* Dasselbe gilt für die 12-substituierten Derivate.

zungsprodukt 11-Methyl-dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**33**) ließen sich spektroskopisch eindeutig belegen.

NMR-Spektren

Die d-Protonen der Methyl-Gruppe von **32** sollten trotz des benachbarten Asymmetriezentrums sowohl chemisch als auch magnetisch äquivalent sein und infolgedessen mit dem a-Proton zu einem Dublett erster Ordnung koppeln. Dieses wird bei δ = 1.83 ppm registriert, wobei die ebenfalls in diesem Bereich befindlichen b-Protonenresonanzsignale überlagert werden. Ebenso findet eine leichte Überlagerung des Multipletts von H_a durch das stark angespaltene verbreiterte Triplett von H_c mit dem Schwerpunkt bei δ = 4.18 ppm statt.
Das mit D_2O austauschbare N-10-Proton erscheint unverändert bei δ = 6.1 ppm (siehe auch Verbindung **4**, **5** und **29**).
Durch Ringschluß von **32** zu 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**) erfahren die d-Protonen weitere Hochfeldverschiebung und werden in dem für Methyl-Protonen üblichen Bereich (δ = 0.99 ppm) als Dublett registriert. Die Einführung des Methyl-Substituenten in 11-Position des Dibenzochinuclidins hat zur Folge, daß die im Grundkörper isochronen b-Protonen aufgrund des jetzt benachbarten Asymmetriezentrums in **33** diastereotop sind. Die Resonanzen ihrer Multipletts erscheinen somit bei unterschiedlichen Frequenzen (vergleiche Verbindung **6**), wobei das zum Substituenten trans-ständige H_{b_1} eine stärkere Entschirmung er-

fährt als das cis-ständige H_{b_2} [62-64] (δ_{b_1} =2.16 ppm, δ_{b_2} = 1.32 ppm).

Mit Hilfe des 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrums gelang es, die geminale und die vicinalen Kopplungskonstanten dieses 11-substituierten Dibenzochinuclidin-Derivates zu ermitteln, was bei später beschriebenen 11- und 12-substituierten Dibenzochinuclidinen wegen der mehr oder weniger komplexen Spin,Spin-Aufspaltung nur teilweise möglich war.

Dem verbreiterten und nicht symmetrischen Triplett des Brückenkopf-Protons c (δ = 4.21 ppm) wurden zwei Kopplungskonstanten entnommen: J_{cb_1} = 3 Hz und J_{cb_2} = 2.5 Hz, wobei der größere Betrag der Kopplung von H_c mit dem zur Methyl-Gruppe transständigen H_{b_1} zugeordnet wurde. Das um ν_a spiegelbildlich angeordnete Multiplett von H_a, welches durch die Kopplung mit den Methyl-Protonen d eine grobe Quadruplett-Aufspaltung erfährt, enthält weiterhin die cis-Kopplung J_{ab_1} = 9 Hz und - entsprechend einem Dieder-Winkel von ca. 120 ^{o} - die kleinere trans-Kopplung J_{ab_2} = 5 Hz.

Dem symmetrischen Multiplett von H_{b_1} und dem von H_{b_2} kann die geminale Kopplung $J_{b_1b_2}$ = - 11.5 Hz entnommen werden, außerdem sind in ihm die beiden unterschiedlichen Aufspaltungen des Brückenkopf-Protons c mit H_{b_1} und H_{b_2} enthalten.

Der Signalkomplex der aromatischen Protonen ist vergleichbar mit dem des unsubstituierten Dibenzochinuclidins.

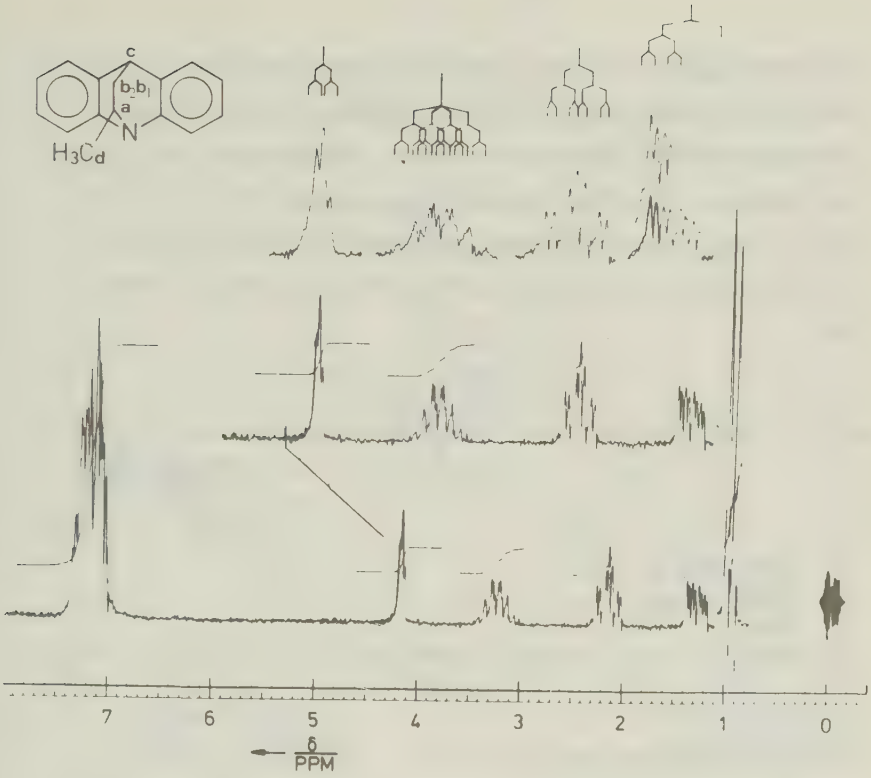


Abb. : 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **33** in $CDCl_3$

unten: Grundspektrum
Mitte: Spektrenausschnitt
oben : Signalgruppen gespreizt

IR-Spektren

9-(2-Jodpropyl)-acridan (**32**) als auch 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**) wird bei $\tilde{\nu}$ = 1360 cm^{-1} eine symmetrische CH_3-Deforma-

tionsschwingung zugeordnet. Weiterhin enthalten die IR-Spektren beider Verbindungen die für Acridane bzw. die für das Dibenzochinuclidin charakteristischen Absorptionen (*Tab. 2*). Die Brücke des 11-Methyl-dibenzochinuclidins (**33**) zeigt ein für 11- und 12-substituierte Dibenzochinuclidine charakteristisches CH-Valenzschwingungsmuster unterhalb von $\tilde{\nu}$ = 3000 cm^{-1}.

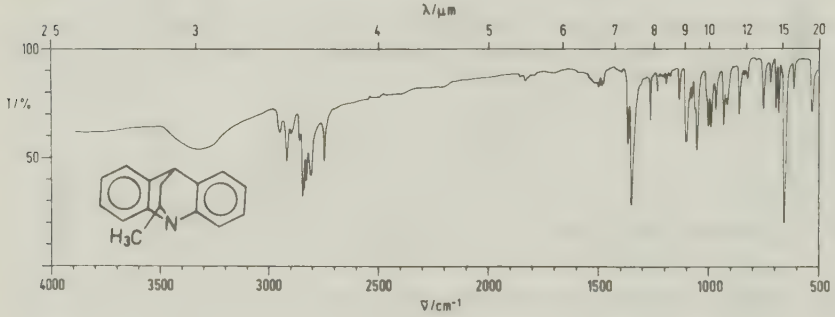
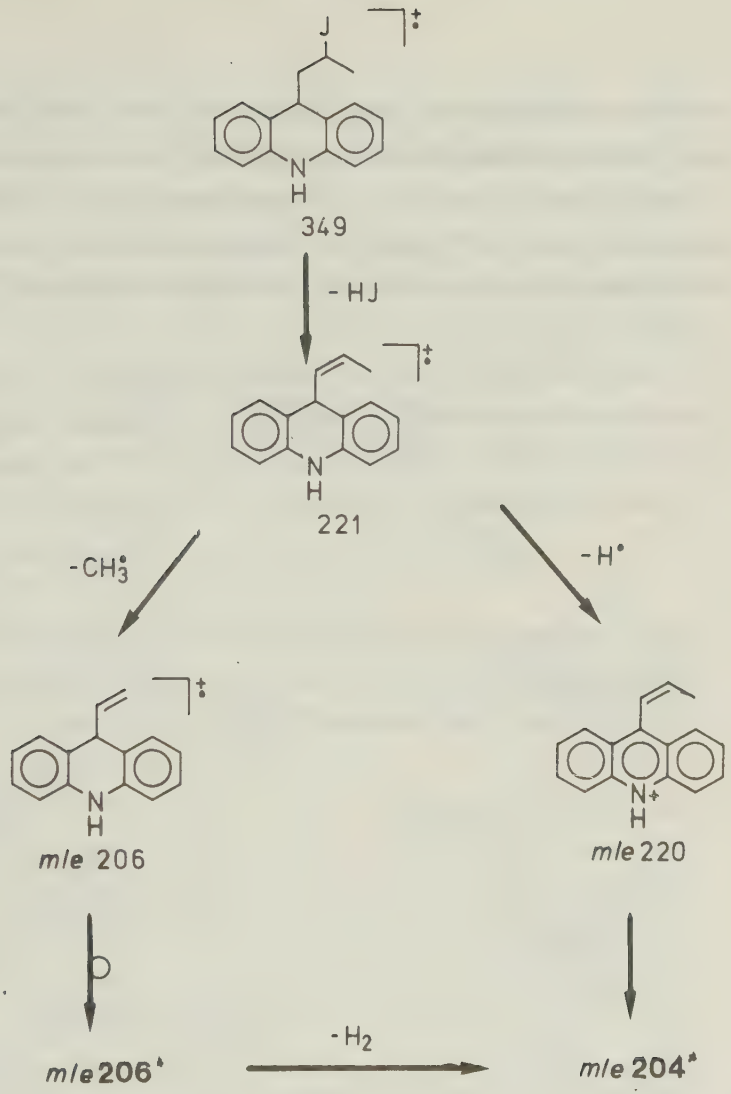


Abb. 8: IR-Spektrum von **33** in KBr

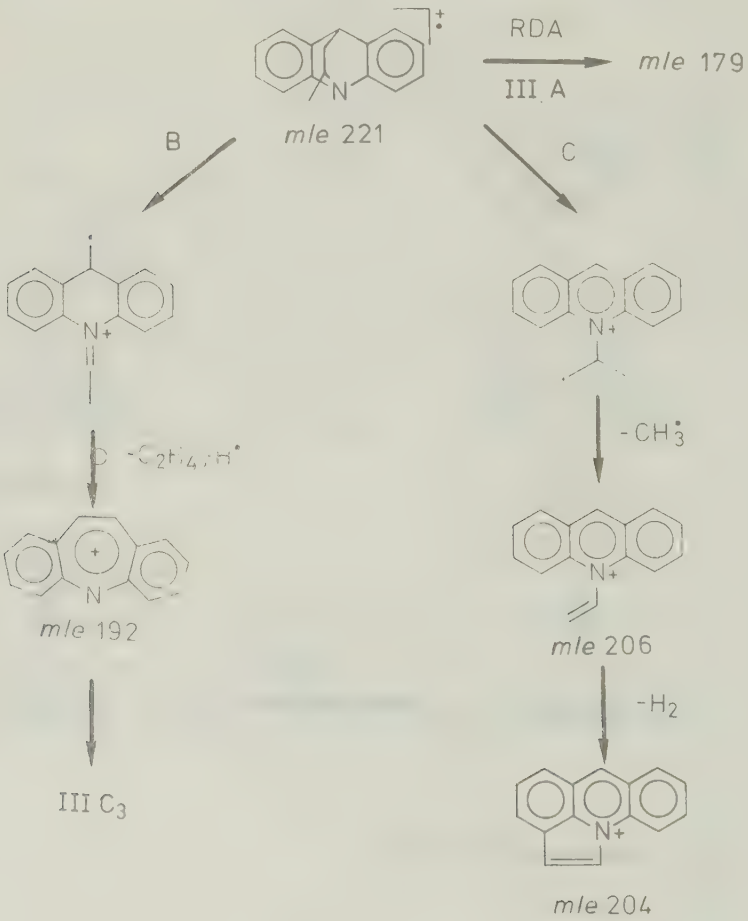
Massen-Spektren

Der ms Abbau von 9-(2-Jodpropyl)-acridan (**32**) sollte außer über Weg **IIA** der 9-substituierten Acridane (*Schema 2*) wie folgt ablaufen; der Basis-Peak wird von m/e 180 geliefert.



* siehe Fragmentierung Seite 32

Wie beim unsubstituierten Dibenzochinuclidin (**6**) stellt auch beim 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**) das durch RDA gebildete Acridin-Radikal-Kation den Basis-Peak (**IIIA**$_1$, *m/e* 179) dar. Der Abbau wird durch den zugehörigen metastabilen Peak belegt. Eine zusätzliche für **33** spezifische Fragmentierung läßt sich folgendermaßen formulieren:



Weg **B**: Analog zur Fragmentierung **IIIB**$_1$ des Dibenzochinuclidin-Grundkörpers (*Schema 2*) erfolgt Onium-Spaltung der Brücke, wobei sie unter Umlagerung sowie C_2H_4- und Wasserstoff-Radikal-Verlust das Dibenzoazepinium-Kation (m/e 192) bilden könnte, welches entsprechend Weg **IIIC**$_3$ (*Schema 2*) weiter fragmentiert wird.

Die Masse 192 könnte allerdings auch einem N-freien Fragment $C_{15}H_{12}$ zugeordnet werden. Durch das hochaufgelöste Massen-Spektrum wurde jedoch die Bruttoformel $C_{14}H_{10}N$ (Abweichung vom berechneten Wert + 0.1 mu) geliefert, die der Struktur des Dibenzoazepinium-Kations entsprechen sollte.

Weg **C**: Über phenyloge Onium-Spaltung (entsprechend der Hauptfragmentierung der Acridane **IIA** , *Schema 2*) wäre Methyl-Radikal-Verlust zu m/e 206 denkbar, welches nach H_2-Eliminierung m/e 204 bildet.

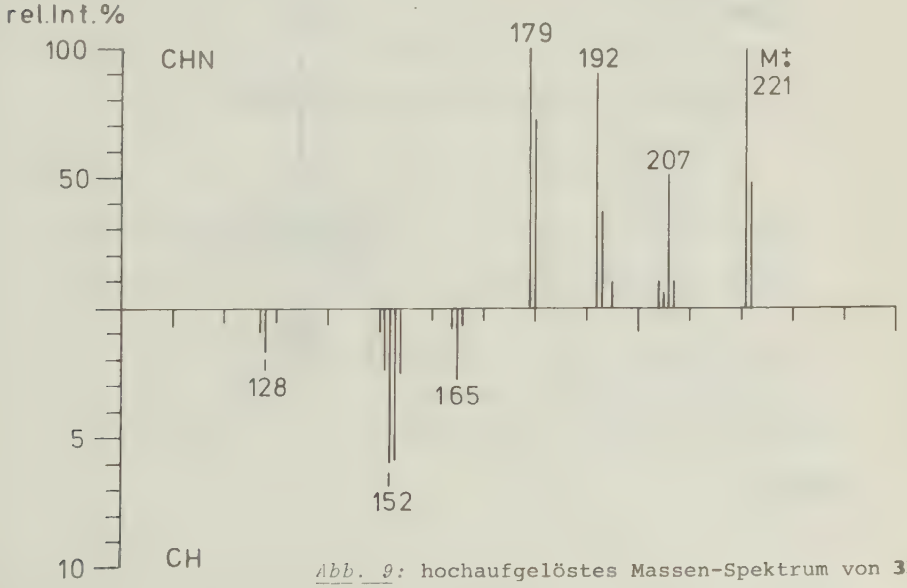
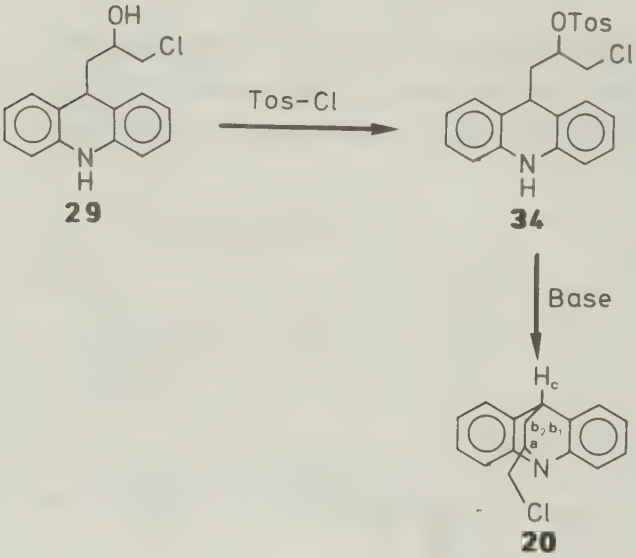


Abb. 9: hochaufgelöstes Massen-Spektrum von **33**

2.2.1.3.3.2. Tosylierung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan

Eine weitere Möglichkeit, einen geeigneten Substituenten am C-2 einzuführen, um über den Ringschluß zu 11-Chlormethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicylo[2.2.2]ocatadien (**20**) zu gelangen, bestand in der Anwendung von Tosylchlorid. Aufgrund der geringen Basizität (pK_a = - 0.93[65]) des Acridin-Stickstoffs dürfte eine N-Tosylierung auszuschließen sein.



SCHEMA 10

Die Reaktion von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) mit p-Toluolsulfonsäurechlorid führte zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen*.

Es gelang allerdings einmalig beim Erhitzen eines Reaktionsgemisches (dieses enthielt im MS außer dem Molekül-Ion von **34** auch die Masse der Ausgangssubstanz **29**) mit Kaliumhydroxid, im Feinvakuum 11-Chlormethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo-[2.2.2]octadien (**20**) darzustellen, welches spektroskopisch identifiziert wurde.

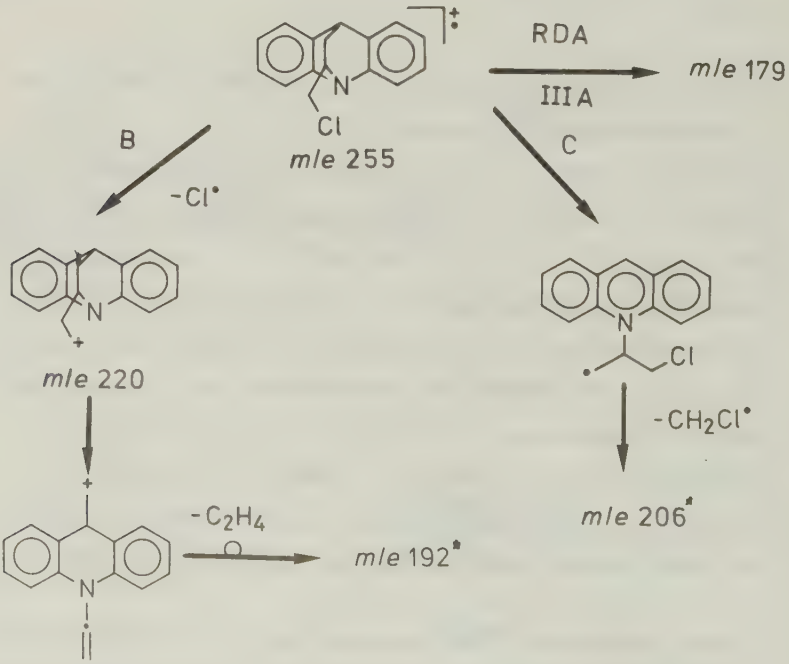
Der nmr-spektroskopische Nachweis verläuft in Analogie zu 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**).
Das zum Chlormethyl-Rest cis-ständige b_2-Proton zeigt ein Multiplett bei δ = 1.4 ppm, das trans-ständige, stärker entschirmte [62-64] b_1-Proton wird bei δ = 2.2 ppm registriert. Abweichend von **33** erscheinen die d-Protonen der jetzigen Chlormethylen-Gruppe entsprechend bei tieferem Feld und ergeben mit dem Spin-System des benachbarten a-Protons ein komplexes Multiplett im Bereich δ = 3.7 - 2.9 ppm. Der Chlor-Substituent in **20** bewirkt, daß die d-Protonen, im Unterschied zu den d-Protonen von 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**), aufgrund des benachbarten Asymmetriezentrums nicht

---

* Trotz zahlreicher Modifikationen der Reaktionsbedingungen konnte keine Umsetzung der sekundären Alkohol-Funktion von **29** zu 9-(2-Tosyl-3-chlorpropyl)-acridan (**34**) erzielt werden.

mehr chemisch äquivalent sind, so daß für sie mit dem a-Proton eine ABC-Kopplung resultieren sollte; diese wird von der Spin,Spin-Aufspaltung von H_a überlagert.
Das Brückenkopf-Proton c sowie die aromatischen Protonen erscheinen wiederum entsprechend den analogen Kernen von 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**).

Massenspektrometrisch sind neben dem Abbau **IIIA** (*Schema 2*) die Fragmentierungen **B** und **C** in Anlehnung an Verbindung **33** möglich:

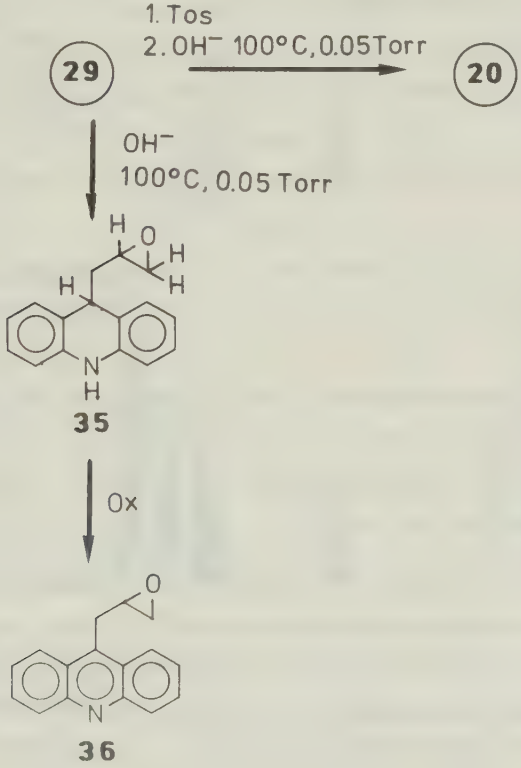


* siehe Fragmentierung *Schema*

Als Nebenprodukt wurde bei der Sublimation des Gemisches von **29** und **34** zu **20** außer dem ms ein Chlorwasserstoffsäure-Abspaltungsprodukt von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan **29** nachgewiesen.

Die Oxidationsempfindlichkeit der Substanz deutete auf eine Acridan-Struktur hin.

Anhand spektroskopischer Daten konnte diese Verbindung als 9-(2,3-epoxypropyl)-acridan (**35**) identifiziert werden.



NMR-Spektrum

Die Spin,Spin-Aufspaltung und die Resonanzfrequenz von H_c und H_b entsprechen weitgehend den Daten der Ausgangsverbindung **29**. Ebenfalls wird kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich Kopplung und chemischer Verschiebung der Aromaten-Protonen von **35** und **29** festgestellt.

Abb. 10: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **35** $CDCl_3$

oben: Doppelresonanz-Spektrum mit $\nu_2 = \nu_{H_b}$

Das mit D_2O austauschbare N-10-Proton erscheint unverändert bei scheint bei δ = 6.2 ppm.
Im Bereich von δ = 3.0 - 2.0 ppm zeigen die a- und d-Protonen ein komplexes Kopplungssystem, welches den üblichen ABC-Spin-Aufspaltungen substituierter Epoxide entsprechen könnte. Durch Entkopplung des Tripletts von H_b bei δ = 1.8 ppm sollten die Spin,Spin-Aufspaltungen der a- und d-Kerne auf ein reines ABC-System reduziert werden, wobei das zum Substituenten transständige H_{d_1} des Oxirans stärker entschirmt wird als das cisständige H_{d_2}[66,67], so daß H_d mit H_a das Multiplett im Bereich von δ = 3.1 - 2.5 ppm bilden sollte, während das Multiplett von H_d bei δ = 2.3 - 2.1 ppm registiert wird.
Ein mit D_2O austauschbares OH-Signal war nicht nachweisbar.

Auch das IR-Spektrum sprach für die Epoxid-Struktur **35**.
Neben den Schwingungsbanden für Acridane (*Tabelle 2*) werden Absorptionen bei $\tilde{\nu}$ = 1300 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 820 cm^{-1} der symmetrischen und asymmetrischen C-O-C-Valenzschwingung des Epoxids zugeordnet. Die NH-Valenzschwingung sekundärer aromatischer Amine erscheint - im Gegensatz zu den übrigen 9-substituierten Acridanen - bei $\tilde{\nu}$ = 3295 cm^{-1}. CO- und OH-Valenzschwingungen einer Alkohol-Funktion werden nicht festgestellt.

Das MS zeigte das für Epoxide charakteristische Oxirenyl-Schlüsselbruchstück (m/e 43). Der allgemeine Abbau für die 9-Alkylacridane **IIA** (*Schema 2*) wurde durch metastabile Peaks gesichert.

2.2.1.3.3.3. Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) mit Aminen und Phthalimid-Kalium

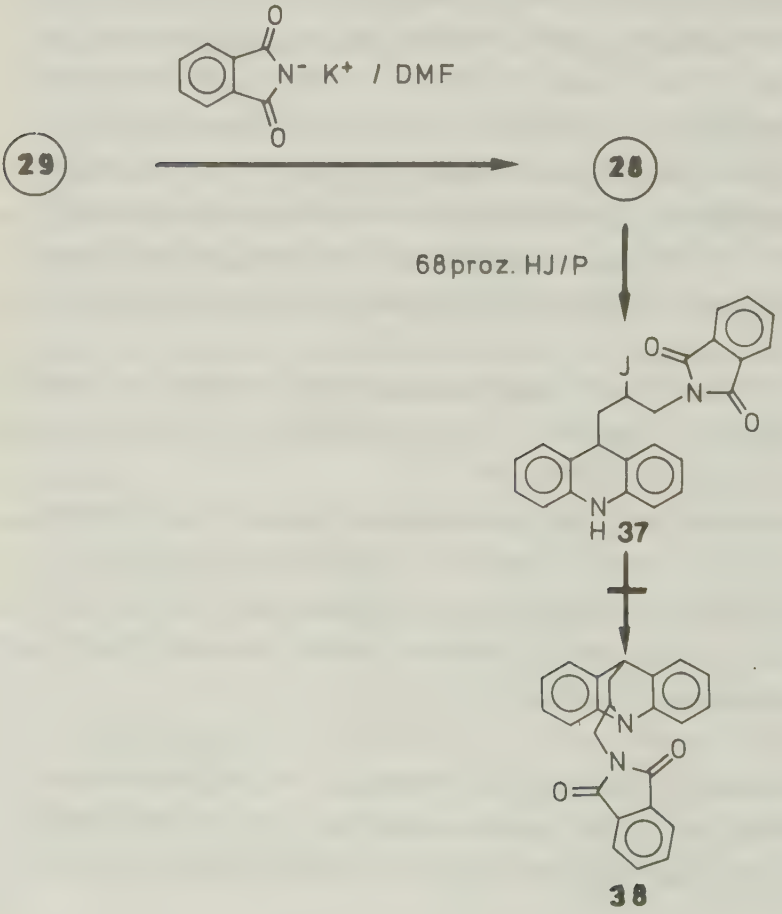
Analog zu den bereits beschriebenen Syntheseschritten (*Schema 8*) sollte versucht werden, durch Reaktion von 9-(2-Hydroxy-3-chorpropyl)-acridan (**29**) mit Aminen bzw. Phthalimid-Kalium die 11-Aminomethyl-dibenzochinuclidine (**21**) zu synthetisieren.

Die Reaktion von **29** mit Aminen führte zu folgenden Ergebnissen:
Die Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) zu den β-Aminoalkoholen **23** erfolgte in einer n-Butanol-Kaliumjodid-Kaliumcarbonat-Suspension mit verschiedenen Aminen.
Mit N-Methylpiperazin und Dimethylamin entstanden 9-[2-Hydroxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-propyl]-acridan (**23a**) und 9-(2-Hydroxy-3-dimethylamino-propyl)-acridan (**23b**).
Mit Monomethylamin verlief die Reaktion zu komplex, um verfolgt zu werden.
Substitution der 2-Hydroxy-Gruppe von **23b** durch Halogen führte zu zahlreichen Nebenreaktionen.
Aufgrund der Reaktionsträgheit des β-Aminoalkohols ließen sich Umsetzungen mit 68proz. Jodwasserstoffsäure/Phosphor erst nach über 20 h bei 110 - 120 ^{o}C zu 9-(2-Jod-3-aminomethyl-propyl)-acridan (**24**) durchführen.
Ein die S_N-Reaktion der sekundären Alkohol-Funktion unterstützender Effekt der Amino-Gruppe konnte sich wegen der N-Protonierung nicht auswirken. Außerdem fand unter diesen drastischen

Reaktionsbedingungen gleichzeitig Eliminierung zum Enamin und anschließend teilweise Hydrolyse zum Aldehyd statt, wie nmr- und ir-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.
Umsetzungen von Bromwasserstoffsäure/Phosphor sowie mit Thionylchlorid in Benzol bzw. Chloroform erwiesen sich als noch weniger geeignet; ebenso führten Tosylierungsversuche von **23** zu **26** (*Schema 8*) unter Variierung der Reaktionsbedingungen zu keinen positiven Ergebnissen. Versuche, aus dem Gemisch von 9-(2-Jod-3-dimethylamino-propyl)-acridan (**24**) mit seinen Nebenprodukten 11-Dimethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**21**) durch Sublimation im Alkalischen zu gewinnen, verliefen ebenfalls negativ. Eliminierungen standen wiederum im Vordergrund.

9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (**29**) ließ sich mit Phthalimid-Kalium in DMF bei 90 °C zu 9-(2-Hydroxy-3-phthalimidopropyl)-acridan (**28**) umsetzen.
Die Bildung von 9-(2-Jod-3-phthalimidopropyl)-acridan (**37**) erfolgte mit 68proz. Jodwasserstoffsäure/Phosphor bei 110 °C.
Um von **37** zu 11-Phthalimidomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo-[2.2.2]octadien (**38**) zu gelangen, wurden zahlreiche Ringschlußversuche durchgeführt.
Sowohl die Modifizierung der Lösungsmittel (polar protisch, polar aprotisch, unpolar), der Temperatur und der Reaktionszeit als auch der Einsatz verschiedener Katalysatoren (Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid) führten nicht zum Ziel.

Dc und spektroskopische Untersuchungen der Reaktionsgemische wiesen im wesentlichen auf Oxidations- und Eliminierungsprodukte hin. Intramolekulare Substitution zu **38** konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.



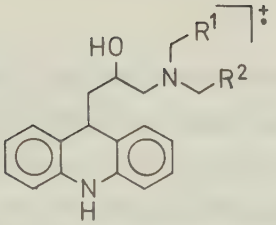
Sc Auftrennung war nicht möglich, da während des Durchlaufs weitere oxidative Nebenprodukte gebildet wurden.
Auch die Umsetzung mit Kaliumhydroxid im Feinvakuum - analog der Synthese von 11-Chlormethyl- und 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**20** und **33**) - führte nicht zu 11-Phthalimidomethyl-dibenzochinuclidin (**38**).
Die Verbindung **23a** und **b**, **28** und **37** ließen sich nmr-, ir- und massen-spektrometrisch nachweisen.
Die NMR-Spektren der β-Aminoalkohole **23a** und **b** sind mit dem Spektrum des 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridans **29** vergleichbar. Lediglich die der Amino-Gruppe benachbarten d-Protonen erscheinen erwartungsgemäß bei höherem Feld (δ = 2.0 ppm), im Fall von **23a** zusammen mit dem Multiplett der Protonen des Piperazins sowie dem Singulett von dessen N-Methyl-Gruppe, im Fall von **23b** gemeinsam mit dem Singulett der Protonen beider N-Methyl-Gruppen.

In 9-(2-Hydroxy-3-phthalimidopropyl)-acridan (**28**) werden die d-Protonen aufgrund der Phthalimid-Gruppe stärker entschirmt als bei **23a** und **b**, so daß sie in den Resonanzbereich von H_a fallen, mit dem sie ein Multiplett bei δ = 3.9 - 3.1 ppm bilden, welches den ABC-Teil der Protonen a, d und b darstellen sollte. Der XY-Teil wird von den beiden b-Protonen geliefert, die ein Multiplett mit dem Schwerpunkt bei δ = 1.5 ppm bilden. Die aromatischen Protonen des Phthalimid-Restes werden als Singulett bei δ = 7.85 ppm registriert.

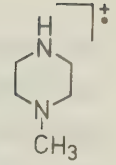
Substitution der Hydroxyl-Gruppe von **28** durch Jodid zu **37** bewirkt neben einer leichten Tieffeld-Verschiebung des H_b-Multipletts (Schwerpunkt δ = 2.0 ppm) auch eine Verschiebung des Multipletts von H_a und H_d in den tieferen Bereich, so daß es wie im Fall von Verbindung **32** zu einer Überlagerung des Tripletts von H_c und des Multipletts der a- und d-Protonen kommt.

Ir-spektroskopisch werden die Aminoalkohole **23a** und **b** vor allem durch die asymmetrischen und symmetrischen CH-Valenzschwingungen der N-Methyl-Gruppen bei $\tilde{\nu}$ = 2820 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 2780 cm^{-1} charakterisiert.
9-(2-Hydroxy-3-phthalimidopropyl)-acridan (**28**) sowie dessen Jodid **37** zeigen wiederum die bereits für Verbindung **27** beschriebenen C=O-Valenzschwingungen von 5-Ring-Imiden.

Der ms Nachweis von **23a** und **b** erfolgt durch Onium-Spaltung der Molekül-Ionen zu m/e 113 bzw. 58 sowie deren Folgeprodukte. Außerdem weist **23a** das durch Wasserstoff-Wanderung gebildete N-Methylpiperazin-Fragment auf (m/e 100).
Weitere Abbauwege verlaufen nach Verlust der Amin-Funktion bzw. Eliminierung von Wasser in Analogie zu Verbindung **29**.



a_2

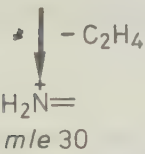


m/e 100

23	$M^{+\cdot}$	R^1	R^2
a	337	$CH_2-N(CH_3)-CH_2$	
b	282	H	H

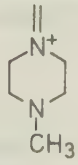
b

m/e 58

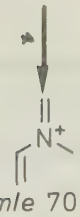


m/e 30

a_1



m/e 113



m/e 70

m/e 42

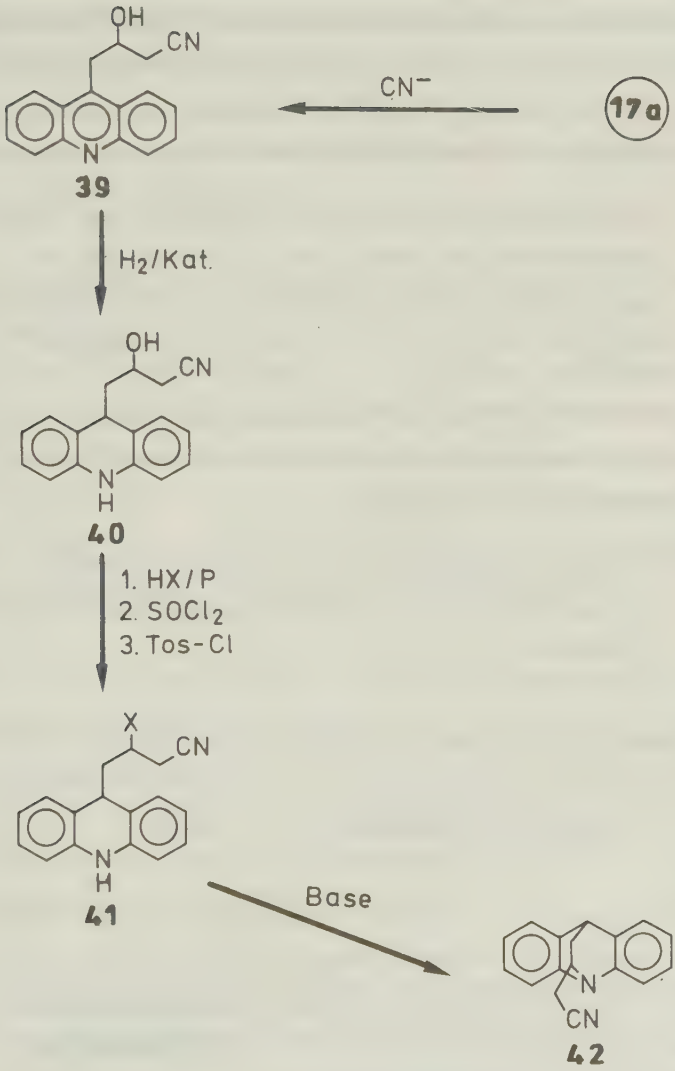
Die Fragmentierungen der Produkte **28** und **37** führen über Wasser- bzw. Jodwasserstoff-Abspaltung zu m/e 366 und im Fall von **28** über Phthalimid-Verlust zu m/e 237. Metastabile Peaks sichern sowohl den üblichen Abbau **IIA** (*Schema 2*) als auch für **28** den Übergang von m/e 237 nach m/e 180 durch phenyloge Onium-Spaltung.

Die Fragmente m/e: 220, 218, 217, 206 und 204 sollten den Strukturen mit gleichen Massen von Verbindung **29** und Verbindung **32** entsprechen.

Das durch Onium-Spaltung gebildete N-Methylidenphthalimid (m/e 160) sowie dessen Folgeprodukte wurden bereits für Verbindung **27** beschrieben.

2.2.1.3.4. Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) mit Alkalicyaniden

Die Synthese der 11-Aminoethyl-dibenzochinuclidine entsprechend der Modellsubstanz **B** wäre über die Darstellung eines 9-(2-Hydroxy-3-cyano-propyl)-acridins (**31**) denkbar, welches über eine KOLBE-Nitril-Synthese aus 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (**17a**) zugänglich sein könnte. Katalytische Hydrierung von **39** zu 9-(2-Hydroxy-3-cyanopropyl)-acridan (**40**) sollte mit den bereits an anderer Stelle eingesetzten Katalysatoren möglich sein.



SCHEMA 11

X = Hal, Tos

Für die Substitution der Hydroxyl-Gruppe von **40** durch eine geeignete Abgangsgruppe, um den anschließenden basischen Ringschluß zu 12-Cyanomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]-octadien (**42**) zu erzielen, wären folgende Punkte zu diskutieren:

1. Der nucleophile Austausch der OH-Funktion mit Halogenwasserstoffsäuren könnte einerseits Hydrolyse des Cyanids, andererseits Eliminierung zu der entsprechenden α,β-ungesättigten Cyano-Verbindung bewirken.

2. Bei Chlorierung mit Thionylchlorid in Benzol oder Chloroform könnte Thionylchlorid auf das Acridan-System oxidierend wirken.

3. Eine Tosylierung wäre aufgrund einer möglichen Reaktionsträgheit der sekundären Alkohol-Funktion nicht durchführbar.

11-Cyanomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**42**) sollte nach katalytischer Hydrierung und reduktiver Methylierung zu der gewünschten Modellsubstanz **B** führen.

Die Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan **17a** mit Alkalicyaniden zu 9-(2-Hydroxy-3-cyanopropyl)-acridan (**39**) führten nur mit Natriumcyanid in DMSO - entsprechend den Erfahrungen von VEJDELEK und PROTIVA[32] sowie FRIEDMAN und SHECHTER[33] - zu günstigen Ergebnissen.

Vollständige Wasserstoffaufnahme von **39** zu 9-(2-Hydroxy-3-cyanopropyl)-acridan (**40**) in Ethanol mit Pd/C war erst nach 3 - 4 d erreicht.
Aufgrund der oben diskutierten Schwierigkeiten gelang es nicht, **40** in das 9-(2-Chlor-) bzw. 9-(2-Tosyl-3-cyanopropyl)-acridan (**41**) zu überführen.

Der spektroskopische Nachweis von **39** und **40** ergab für die NMR-Spektren:
Durch den Anisotropie-Effekt der CN-Funktion erscheinen die der Nitril-Gruppe benachbarten d-Protonen von **39** im Gegensatz zu Verbindung **17a** und **27** hochfeldverschoben. Sie stellen den AB-Teil des ABXYZ-Kopplungssystems dar, durch dessen geringe Differenz von ν_A und ν_B ihre Resonanzsignale zu einem verbreiterten angespaltenen Dublett reduziert sind.

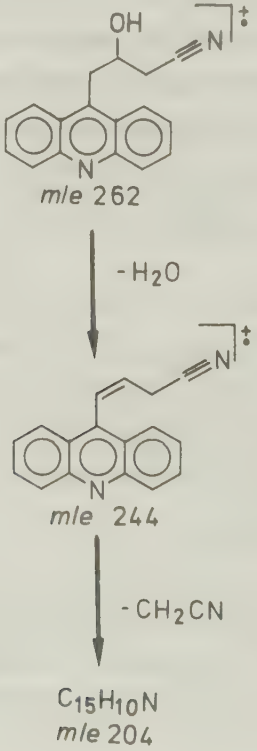
Hydrierung von **39** zu **40** führt wiederum zu einer Hochfeldverschiebung der Methylen-Protonen H_b (δ = 1.5 ppm). Die Aufspaltung von H_d wird von dem [D_5]DMSO-Signal bei δ = 2.5 ppm überlagert. Wie bei Verbindung **28** erscheint das mit D_2O austauschbare N-10-Proton in [D_6]DMSO als Lösungsmittel bei δ = 8.75 ppm unterhalb des Aromaten-Bereichs.

Die IR-Spektren trugen vor allem zur Charakterisierung der Nitril-Gruppe von **39** und **40** bei. Ihre Valenzschwingungsbande erscheint bei $\tilde{\nu}$ = 2245 cm^{-1}. Die CO-Valenzschwingungsabsorptionen

werden in Analogie zu den bereits genannten Hydroxy-Verbindungen gefunden, ebenso die typischen Schwingungsbanden für 9-substituierte Acridine und Acridane (*Tab. 2*).

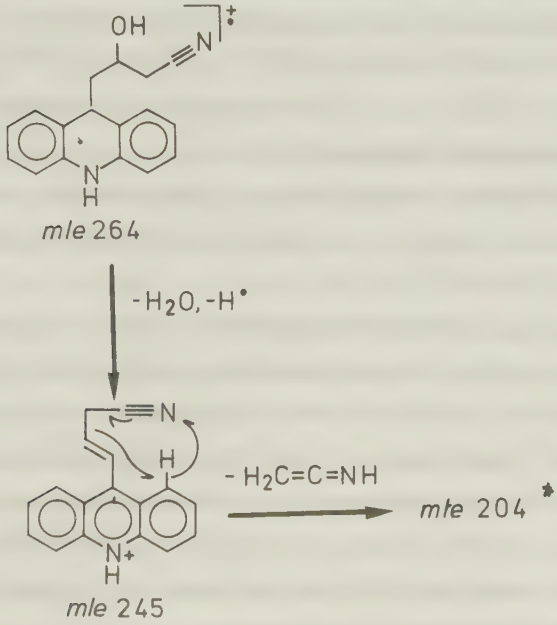
Laut Massen-Spektrum erfolgt die Fragmentierung für das Acridin **39** nach Weg **IA** und **IB**, für das Acridan **40** nach Weg **IIA** (*Schema 2*).

Als weitere spezielle Fragmentierung gilt für **39**: Wasser-Eliminierung und anschließende H_2C-CN-Radikal-Abspaltung.



Für **40** gilt:

Ebenfalls Wassereliminierung, jedoch mit anschließender Wasserstoff-Radikal-Abspaltung zu m/e 245, welches nach Verlust von 41 u zu der bereits beschriebenen Struktur von m/e 204 führen könnte.



Weiterer Abbau erfolgt über die Fragmente m/e 220 und 218 (siehe Fragmentierung Seite 62)

* siehe Fragmentierung Seite 32

2.2.2. Synthesen und Eigenschaften von 12-Aminomethyl- und 12-Aminoethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadienen

Aldoladdition von 9-Methylacridin (**2**) mit α-Halogenacetaldehyd führte zu einem am C-3 der Seitenkette substituierten 9-(2-Hydroxypropyl)-acridin, über welches es gelang, 11-Chlormethyl- und 11-Methyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**20** und **33**) darzustellen (*Schema 3*, **B**).

Entsprechend sollte versucht werden, 12-Aminomethyl- und 11-Aminoethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien zu synthetisieren.

1928 beschrieben HOMBERGER und JENSEN[10] sowohl die Umsetzung von 9-Methylacridin (**2**) mit Formaldehyd zu 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) als auch die zu 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin (**43**). Ausgehend von dieser Vorstufe wären möglicherweise die 12-basisch substituierten Dibenzochinuclidine in Anlehnung an den Syntheseweg des unsubstituierten Dibenzochinuclidins nach WEPSTER[5] weniger schwierig darzustellen als die analogen 11-substituierten Derivate.

Im Verlauf der Ausarbeitung einer Synthese für die 11-substituierten Dibenzochinuclidine hatte sich die Darstellung eines 9-Propylacridan- Derivates, welches sowohl in 2-Stellung eine Abgangsgruppe für den Ringschluß als auch in 3-Stellung einen geeigneten Substituenten zur Einführung von Amin-Funktionen in 11-Position des Dibenzochinuclidins be-

sitzt, als besonders günstig erwiesen.

Als analoge Verbindung für die Synthese der 12-substituierten Dibenzochinuclidine ist das 9-(1-Halogenmethyl-2-halogenethyl)-acridan (**45**) anzusehen.

Dieses könnte durch Halogenierung des Diols 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridan (**44**) zugänglich sein. Die katalytische Hydrierung von 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin (**43**) zu **44** sollte ebenfalls durchführbar sein.

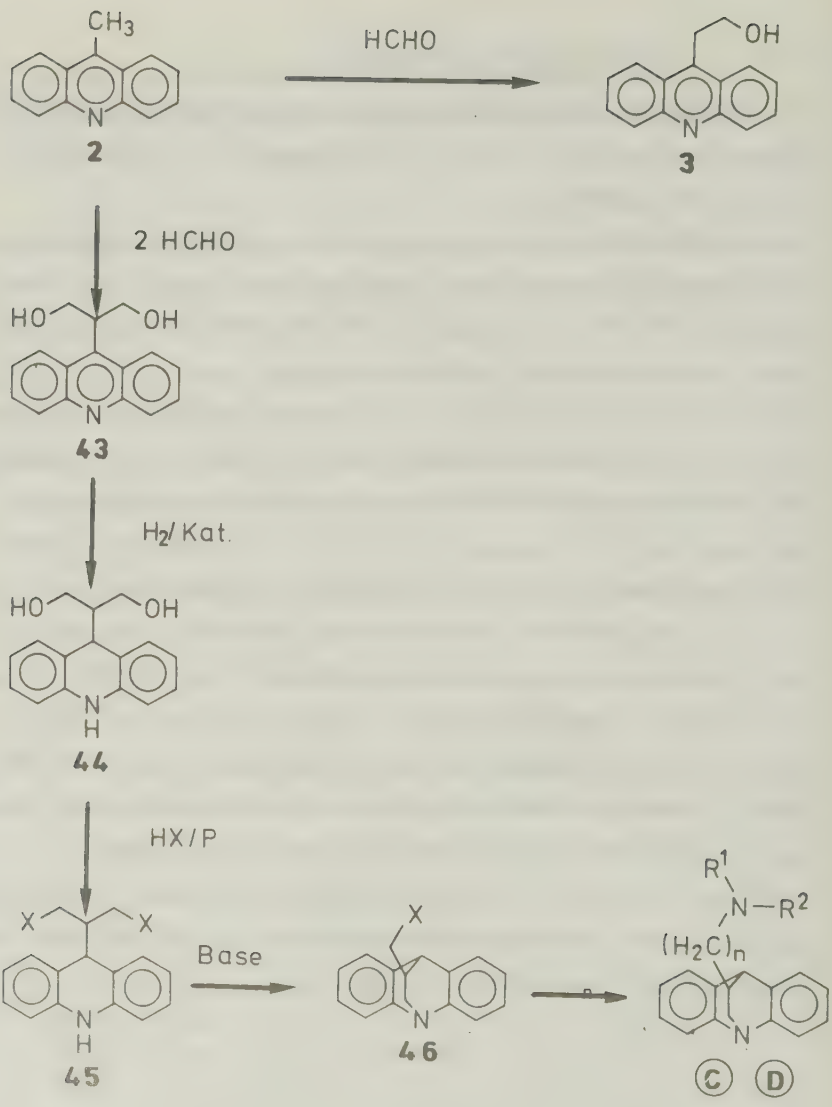
12-Halogenmethyl-dibenzochinuclidin könnte möglicherweise analog dem 11-Chlormethyl-dibenzochinuclidin (**20**) durch Ringschluß von **45** im Alkalischen (Sublimationsmethode) darstellbar sein.

46 bietet sich als Ausgangsverbindung für die 12-basisch substituierten Methyl- und Ethyl-dibenzochinuclidine an.

Auf die in der Literatur beschriebenen Schwierigkeiten, nucleophile Substitutionen mit den entsprechenden Chinuclidinalkylhalogeniden durchzuführen, wurde bereits hingewiesen[46,48-50].

Eine ähnliche Problematik könnte bei der Aminierung von 12-Jodmethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**46**) zu 12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin (Modellsubstanz **C**) auftreten.

Die 12-Aminoethyl-dibenzochinuclidine (Modellsubstanz **D**) sollten durch Umsetzung von **46** mit Alkalicyaniden zu 12-Cyanomethyl-dibenzochinuclidin zugänglich sein.


CH3
HCHO
OH
2
3
2 HCHO
HO
OH
43
H2/Kat.
44
HX/P
X
45
Base
46
R1
N—R2
(H2C)n
C
D
n = 1,
Hal = X

SCHEMA 12

2.2.2.1. Darstellung von 12-Halogenmethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**46**) - Ausgangsverbindung von 12-Aminomethyl- und 12-Aminoethyl-dibenzochinuclidinen

Beim Nacharbeiten des von HOMBERGER und JENSEN[10] dargestellten 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridins (**43**) konnten die von den Autoren als gut angegebenen Ausbeuten nicht erzielt werden. Wiederholte Versuche ergaben nach Umkristallisation nie mehr als 10 % des theoretischen Wertes. In jedem Fall wurde bevorzugt 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) gebildet. Modifizierungen des Verfahrens führten zu einer Verbesserung der Ausbeute*.

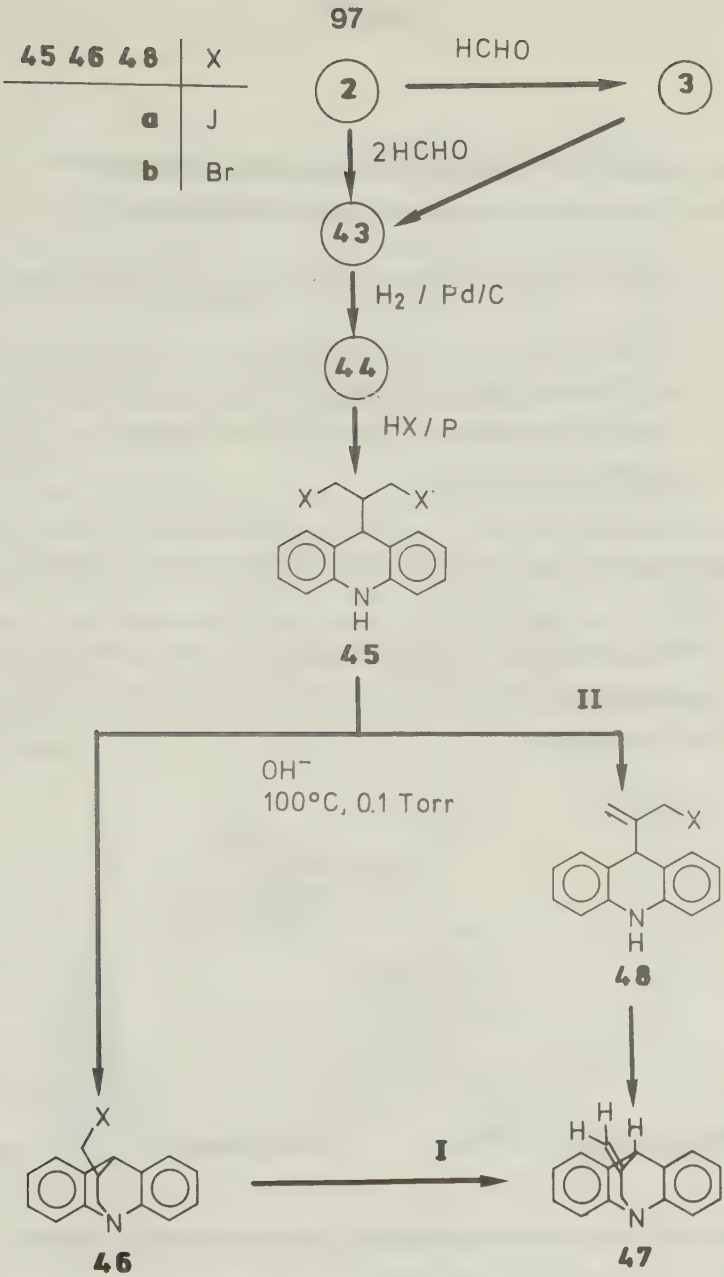
Die Abnahme der Bildungstendenz von **43** läßt sich durch die verringerte CH-Acidität des C-1 von 9-(2-Hydroxyethyl)-acri-

* Durch Anwendung doppeltmolarer Mengen wäßriger Formaldehyd- lösung sowie Erhöhung der Reaktionszeit konnte die Ausbeute von 10 auf 20 - 30 % d.Th. gesteigert werden. Eine höhere Reaktionstemperatur führte - wie in der Literatur für analoge Pyridine und Chinoline beschrieben[68a-g] - zu unerwünschten Nebenprodukten (siehe ebenfalls HOMBERGER und JENSEN[10]. Auch der Einsatz von Katalysatoren bewirkte keine Ausbeuteverbesserung. Dc ließ sich zunächst ausschließlich die Bildung von **3** verfolgen, woraus dann durch weitere Aldol-Addition **43** entstand. Es sollte nun versucht werden, durch Anwendung molarer Mengen Formaldehyd gezielt **43** aus **3** darzustellen, um die bei Überschuß von Formaldehyd konkurrierenden Nebenreaktionen auszuschließen. Das 9-(2-Hydroxyethyl)-acridin (**3**) bildete sich entsprechend den Literaturangaben[10,59] (ca. 75 % d.Th.), jedoch war es nicht möglich, - im Verhältnis zur direkten Methode - bei der Umsetzung von **3** nach **43** zu einer Ausbeuteverbesserung von **43** zu gelangen.

din (**3**) im Verhältnis zu 9-Methylacridin (**2**) erklären. MEISENHEINER et al.[69] begründen 1920 den erschwerten Eintritt mehrerer Formaldehyd-Moleküle in das analoge Chinolin sterisch.

Das schwer lösliche 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin (**43**) wurde aus einer ethanolischen Suspension mit Pd/C zu **44** hydriert.
Umsetzung von **44** mit Bromwasserstoffsäure (63 %)/Phosphor bzw. mit Jodwasserstoffsäure (68 %)/Phosphor führte zu den entsprechenden 9-(1-Halogenmethyl-2-halogenethyl)-acridan-Derivaten **45**.
Allerdings erwies sich die Darstellung von 9-(1-Brommethyl-2-bromethyl)-acridan (**45b**) wegen schlechter Ausbeute und der Schwierigkeit, das Produkt rein zu isolieren, als ungünstig.
Der Ringschluß von **45** zu 12-Halogenmethyl-dibenzo[be]-1-azabicyclo[2.2.2]octadienen (**46**) wurde zunächst nach der beschriebenen Methode zur Darstellung unsubstituierter Dibenzochinuclidine versucht[5]. Dieser Syntheseschritt führte jedoch auch nach zahlreichen Modifikationen nicht zum Ziel. Wird **45** dagegen mit einem Überschuß an gepulvertem Kaliumhydroxid im Feinvakuum bei ca. 100 °C zur Reaktion gebracht, so sublimiert das 12-Halogenmethyl-dibenzochinuclidin (**46**) aus dem Reaktionsansatz (analog 11-Chlormethyl-dibenzochinuclidin (**20**)). Als Nebenprodukt wird stets das durch Eliminierung gebildete 12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) isoliert.

45 46 48	X
a	J
b	Br



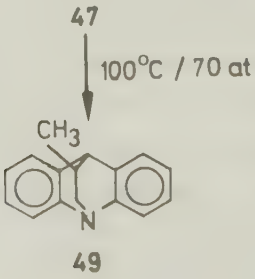
Für die Bildung von 12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) wären zwei mögliche Reaktionswege denkbar:

I Nach erfolgtem Ringschluß von **45** zu **46** Eliminierung zu **47**.

II Erst Eliminierung von **45** zu **48**, welches als reaktives Allylhalogenid 12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) bildet.

Einen Beweis könnten nur kinetische Untersuchungen liefern.

Durch katalytische Druckhydrierung konnte das zu 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**) isomere 12-Methyl-dibenzochinuclidin (**49**) erhalten werden*.



49

---

* Die Druckhydrierung wurde freundlicherweise von der Firma Schering AG Berlin durchgeführt.

2.2.2.1.1. Spektrale Charakterisierungen der Verbindungen **43 - 47** und **49**

2.2.2.1.1.1. NMR-Spektren

9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin (**43**) weist ein komplexes Multiplett der a- und b-Protonen bei δ = 4.8 - 3.8 ppm auf.

Das Aromaten-Multiplett zeigt - im Gegensatz zu den beiden beschriebenen 9-alkylierten Acridinen - für die aromatischen Protonen 1 und 8 ein vom Acridin[24] abweichendes Aufspaltungsmuster. Eine Wechselwirkung dieser Protonen mit den beiden OH-Funktionen der Alkyl-Seitenkette wäre denkbar. Diese spalten bei δ = 4.85 ppm in ein mit D_2O austauschbares Triplett auf.

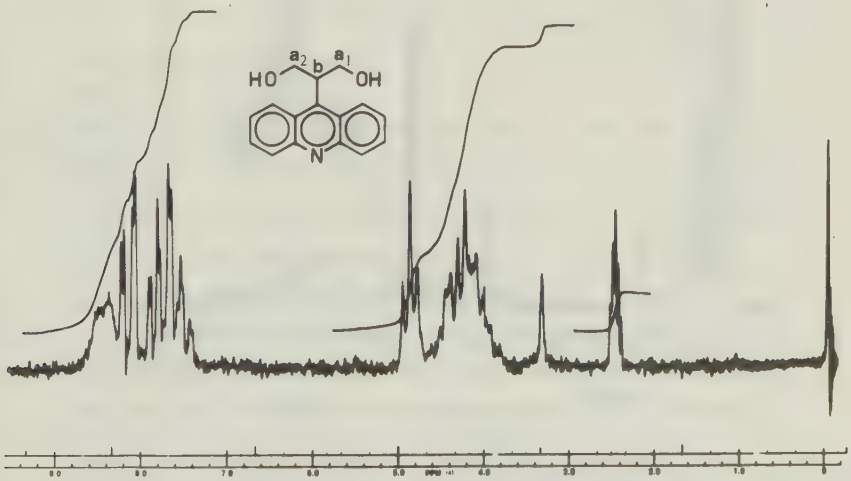


Abb. 11: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **43** in [D_6]DMSO

Die durch Hydrierung von **43** und anschließender Iodierung gewonnenen Acridane **44** und **45a** führen - analog den bereits beschriebenen Acridan-Derivaten - zu einer diamagnetischen Verschiebung des b-Protons. Dieses erscheint als Multiplett bei δ = 2.0 - 1.4 ppm bzw. δ = 1.9 - 1.0 ppm.

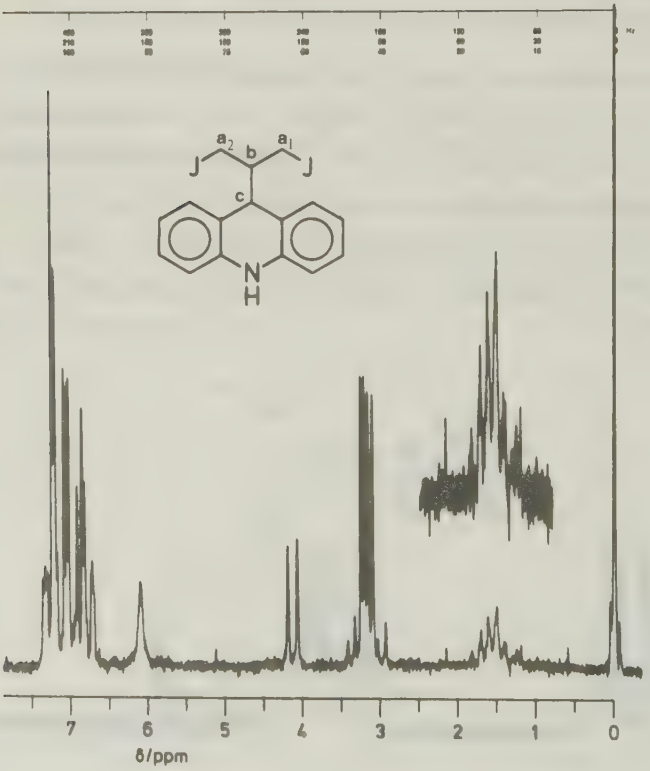


Abb. 12: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **45a** in $CDCl_3$

Die den funktionellen Gruppen (Hydroxyl bzw. Jodid) benachbarten Methylen-Protonen H_a zeigen ein Achtlinien-Multiplett (δ = 3.4 - 3.0 ppm und δ = 3.5 - 2.8 ppm), welches den A_2B_2-Teil der in sich nicht äquivalenten a_1- und a_2-Protonen darstellen könnte; den X-Teil der aliphatischen Protonen sollte das Multiplett von H_b bilden, welches zusätzlich noch die Kopplung von H_c enthält. Dieses wird als Dublett bei δ = 4.2 ppm registiert.
Verbindung **45b** wurde nmr-spektroskopisch nicht identifiziert.

12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**) kann trotz des komplexen Spin-Systems der a-, b- und d-Protonen eindeutig mittels NMR identifiziert werden:

1. Das in $CDCl_3$ aufgenommene 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum weist ein für Dibenzochinuclidine charakteristisches Aromaten-Multiplett auf.

2. Das Dublett des Brückenkopf-Protons H_c, welches, im Gegensatz zur ringoffenen Form von **45**, eine bedeutend geringere Kopplungskonstante aufweisen sollte, ist bei δ = 4.41 ppm nachweisbar. (**45** J_{cb} = 7 Hz; und **46a** J_{cb} = 2 Hz).

3. Die Parameter der Brücken-Protonen a_1, a_2, b und die der d-Protonen der Methylen-Gruppe in 12-Position können nicht ohne weiteres dem Multiplett bei

δ = 3.5 - 2.1 ppm entnommen werden, so daß für sie keine Zuordnung möglich ist.

Durch Protonierung (Zusatz von CF_3COOH) erfolgt eine paramagnetische Verschiebung der dem Stickstoff benachbarten a-Protonen, wobei, in Analogie zu 11-Methyl-dibenzochinuclidin **33**, das zum Substituenten trans-ständige H_1 stärker entschirmt wird als H_2. Den beiden Multipletts von H_1 und H_2 kann näherungsweise die Kopplungskonstante der cis- und trans-ständi-

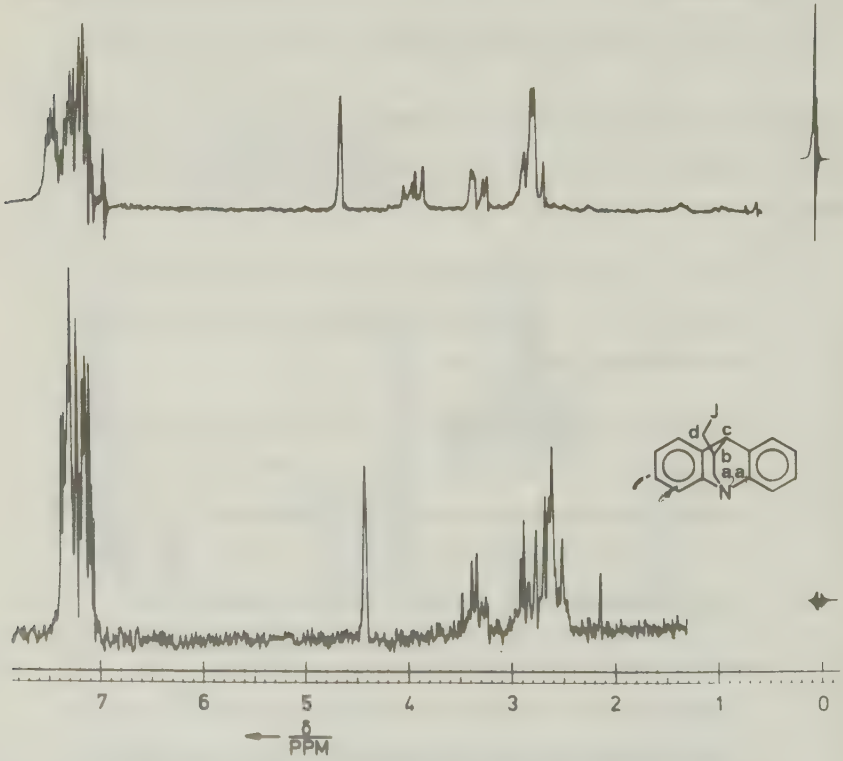


Abb. 13: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **46a** in $CDCl_3$ (unten) und $CDCl_3$ + 1 Tr. CF_3COOH (oben)

gen sowie der geminalen Protonen entnommen werden. Das Multiplett bei δ = 3,1 - 2,7 ppm enthält die Aufspaltungen von H_d und die (aufgrund des benachbarten Asymmetrie-Zentrums) diastereotopen d-Protonen.

(Verbindung **46b** siehe Experimentellen Teil).

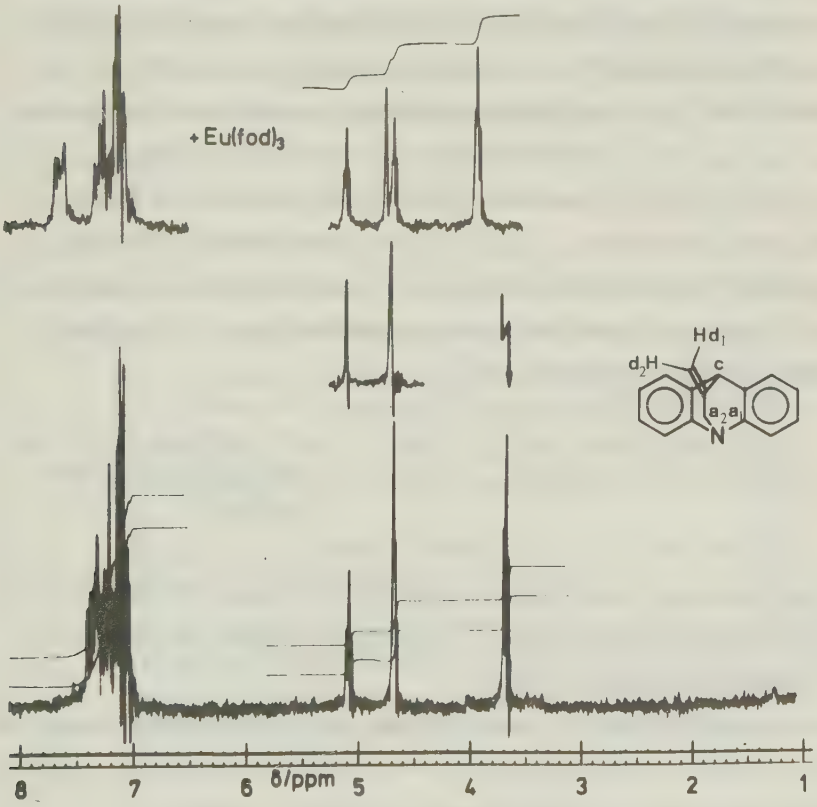


Abb. 14: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **47** in $CDCl_3$
unten: Grundspektrum
Mitte: Doppelresonanz-Spektrum $\nu_2 = \nu_{H_c}$
Abb. 14: oben : Spektrum in Gegenwart von $Eu(fod)_3$

Das Eliminierungsprodukt von **46**, 12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**),weist aufgrund der sterisch vollständig fixierten Anordnung seiner aliphatischen Protonen ein interessantes Allyl-Kopplungssystem auf.

Die Zuordnung der Signalgruppen sowie eine Interpretation der Spin,Spin-Aufspaltungen wurde mit Hilfe des Verschiebungsreagenzes $Eu(fod)_3$ und durch Doppelresonanz-Versuche möglich.

Der "Pseudokontakt" des Eu(III)-Komplexes mit dem Kernstickstoff führt zu einer paramagnetischen Verschiebung der Protonen a, d_1, d_2 und c, wobei sich diese Tieffeldverschiebung (siehe Literatur) umgekehrt proportional zur dritten Potenz des Abstandes Proton / Eu(III)-Stickstoff verhält. Hiernach wäre mit $Eu(fod)_3$ für die aliphatischen Protonen ein abnehmender paramagnetischer Verschiebungs-Effekt in der folgenden Reihenfolge zu erwarten:

$$H_a > H_{d_2} > H_{d_1} > H_c$$

(die Abstände wurden am DREIDING-Modell abgeschätzt)

Das Experiment ergibt eine ausgeprägte paramagnetische Verschiebung für das Triplett bei δ = 3.69 ppm, welches den beiden a-Protonen entsprechen sollte.

Unter dem Einfluß von $Eu(fod)_3$ hebt sich durch Tieffeldverschiebung aus der Signalgruppe bei δ = 4.6 ppm ein Singulett von dem mehr oder weniger unbeeinflußten Triplett sichtbar ab.

Letzteres sollte der Aufspaltung des Brückenkopf-Protons H_c entsprechen. Das Singulett sowie das Triplett bei δ = 5.09 ppm wären demnach den beiden Methyliden-Protonen d_1 und d_2 zuzuordnen. Das zu den Methylen-Protonen a transoide H_{d_1} sollte aufgrund der oben aufgeführten Beziehung dem Singulett entsprechen und näherungsweise keine weitere Kopplung eingehen, und zwar weder mit H_c, in dessen Ebene es sich befindet, noch über eine transoide Allyl-Kopplung mit den beiden a-Protonen. Das zu den a-Protonen cisoide Methyliden-Proton H_{d_2} könnte somit dem Triplett bei δ = 5.09 ppm entsprechen.

Die Zuordung der Spin,Spin-Aufspaltungen erfolgte mit Hilfe eines Doppelresonanz-Versuches.

Einstrahlen in das Triplett von H_a führt zu einem Singulett von H_d und H_c. Hieraus kann gefolgert werden:

1. Für die in der Ebene von H_c liegenden Methyliden-Protonen d_1 und d_2 erfolgt keine allylische Aufspaltung mit dem Brückenkopf-Proton.
2. Die Aufspaltung zum Triplett von H_{d_2} sollte somit der cisoiden Allyl-Kopplung mit den a-Protonen der Methylen-Gruppe entsprechen (J_{d_2a} = 2.5 Hz).
   Demnach kann das Brückenkopf-Proton H_c nur über eine long-range-Kopplung mit H_a aufspalten (J_{d_2c} = 2.5 Hz).
3. Da keine Kopplung von H_d mit weiteren Kernen auftritt, sollte das Triplett der Methylen-Protonen a durch Aufspaltung sowohl mit H_d (cisoide Allyl-Kopplung $J_{ad} \approx$ 2.5 Hz) als auch mit dem Brückenkopf-Proton H_c (long-range-Kopplung $J_{ac} \approx$ 2.5 Hz) erfolgen.

12-Methyl-dibenzochinuclidin (**49**) zeigteine komplexere Spin, Spin-Aufspaltung als das isomere 11-Methyl-dibenzochinuclidin **33**; es kann jedoch durch Vergleich mit letzterem mittels NMR identifiziert werden:

1. Das Dublett der Methyl-Gruppe von **49** erscheint erwartungsgemäß bei etwas höherem Feld (δ = 0.8 ppm) als bei **33**.

2. Das zu den d-Protonen der Methyl-Gruppe trans-ständige H_{a_1} wird als Quadruplett bei δ = 3.34 ppm registriert

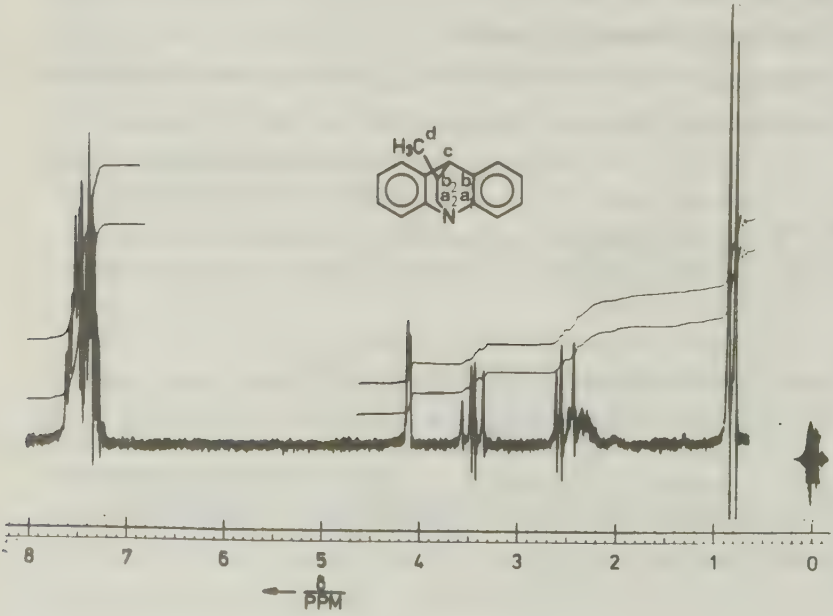


Abb. 15: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **49** in $CDCl_3$

Letzteres sollte der Aufspaltung des Brückenkopf-Protons H_c entsprechen. Das Singulett sowie das Triplett bei δ = 5.09 ppm wären demnach den beiden Methyliden-Protonen d_1 und d_2 zuzuordnen. Das zu den Methylen-Protonen a transoide H_{d_1} sollte aufgrund der oben aufgeführten Beziehung dem Singulett entsprechen und näherungsweise keine weitere Kopplung eingehen, und zwar weder mit H_c, in dessen Ebene es sich befindet, noch über eine transoide Allyl-Kopplung mit den beiden a-Protonen. Das zu den a-Protonen cisoide Methyliden-Proton H_{d_2} könnte somit dem Triplett bei δ = 5.09 ppm entsprechen.

Die Zuordung der Spin,Spin-Aufspaltungen erfolgte mit Hilfe eines Doppelresonanz-Versuches.

Einstrahlen in das Triplett von H_a führt zu einem Singulett von H_d und H_c. Hieraus kann gefolgert werden:

1. Für die in der Ebene von H_c liegenden Methyliden-Protonen d_1 und d_2 erfolgt keine allylische Aufspaltung mit dem Brückenkopf-Proton.
2. Die Aufspaltung zum Triplett von H_{d_2} sollte somit der cisoiden Allyl-Kopplung mit den a-Protonen der Methylen-Gruppe entsprechen (J_{d_2a} = 2.5 Hz).
   Demnach kann das Brückenkopf-Proton H_c nur über eine long-range-Kopplung mit H_a aufspalten (J_{d_2c} = 2.5 Hz).
3. Da keine Kopplung von H_d mit weiteren Kernen auftritt, sollte das Triplett der Methylen-Protonen a durch Aufspaltung sowohl mit H_d (cisoide Allyl-Kopplung $J_{ad} \approx$ 2.5 Hz) als auch mit dem Brückenkopf-Proton H_c (long-range-Kopplung $J_{ac} \approx$ 2.5 Hz) erfolgen.

12-Methyl-dibenzochinuclidin (**49**) zeigteine komplexere Spin, Spin-Aufspaltung als das isomere 11-Methyl-dibenzochinuclidin **33**; es kann jedoch durch Vergleich mit letzterem mittels NMR identifiziert werden:

1. Das Dublett der Methyl-Gruppe von **49** erscheint erwartungsgemäß bei etwas höherem Feld (δ = 0.8 ppm) als bei **33**.

2. Das zu den d-Protonen der Methyl-Gruppe trans-ständige $H_{a'}$ wird als Quadruplett bei δ = 3.34 ppm registriert

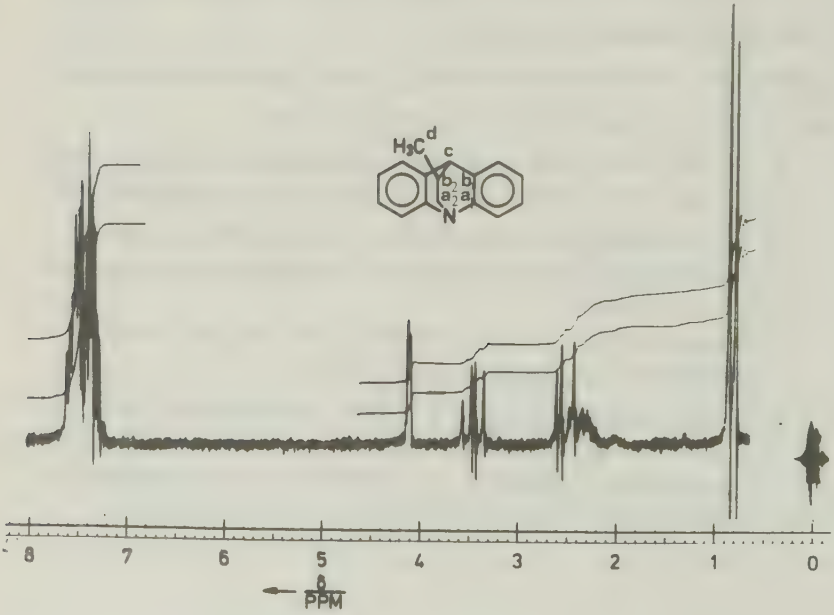


Abb. 15: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **49** in $CDCl_3$

und ist in seiner chemischen Verschiebung mit dem Multiplett des a_1-Protons von **33** vergleichbar.

3. Das zur Methyl-Gruppe cis-ständige H_{a_2} bildet, im Unterschied zu **33**, ein Multiplett mit dem in seiner chemischen Verschiebung ähnlichen H_b.

4. Die cis-Kopplung J_{a_1b} (8.5 Hz) und die geminale Kopplung $J_{a_1a_2}$ (- 12 Hz) stehen gleichfalls in Analogie zu **33**, ebenso wie die näherungsweise bestimmte trans-Kopplung J_{a_2b} mit 5 Hz.

2.2.2.1.1.2. IR-Spektren

Die primären OH-Funktionen des Acridins **43** und des Acridans **44** werden sowohl durch die CO-Valenzschwingungen als auch durch die wenig charakteristischen OH-Valenzschwingungsbanden bestimmt (siehe Experimentellen Teil).
45 (ebenso **44**) zeigt vor allem die für Acridane typischen CN- und NH-Valenzschwingungen (weitere Acridan-Charakteristika siehe *Tabelle 2*).
12-Halogenmethyl- und 12-Methyl-dibenzochinuclidin **46** und **49** weisen wie die weiteren 12-substituierten Dibenzochinuclidine die typischen Schwingungsbanden des unsubstituierten Grundkörpers auf (siehe *Tabelle 2*).

Die im Unterschied zum unsubstituierten Dibenzochinuclidin modifizierten aliphatischen CH-Valenzabsorptionen unterhalb $\tilde{\nu}$ = 3000 cm^{-1} stehen in Analogie zu 11-Methyl-dibenzochinulidin (**33**).

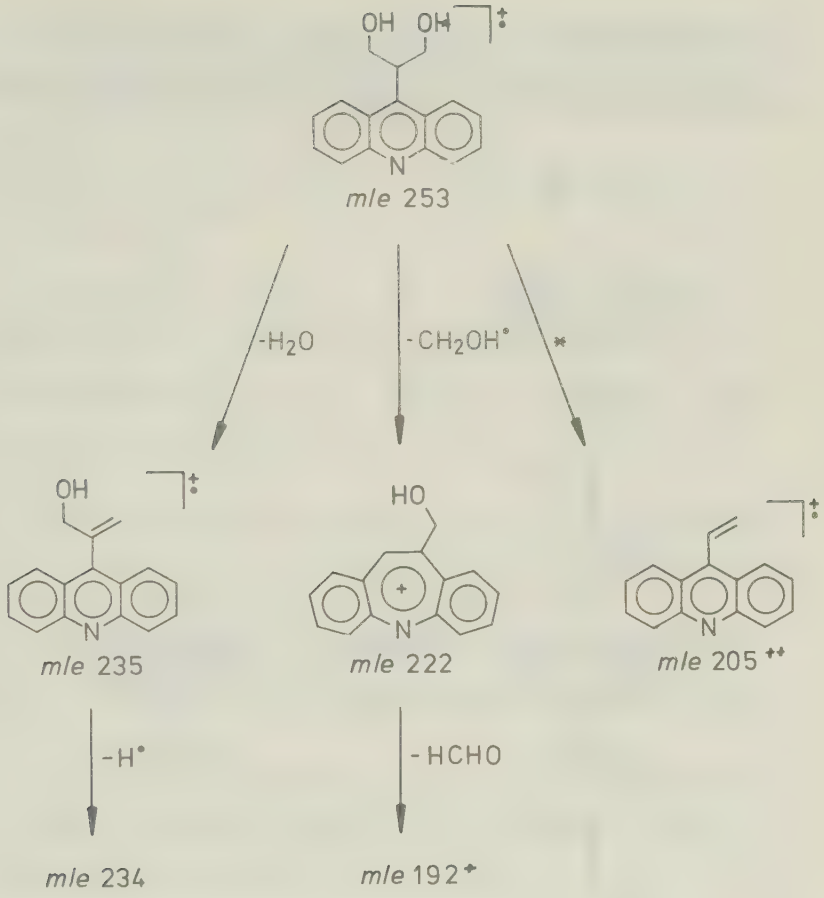
12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) unterscheidet sich im IR-Spektrum von den oben aufgeführten Verbindungen **46** und **49** vor allem durch eine zusätzliche olefinische CH-out-of-plane-Deformationsschwingungsbande bei $\tilde{\nu}$ = 865 cm^{-1}. Die aliphatischen CH-Valenzabsorptionsbanden unterhalb $\tilde{\nu}$ = 3000 cm^{-1} sind im Verhältnis zu Verbindung **46** und **49** reduziert.

2.2.2.1.1.3. Massen-Spektren

Der spezielle Abbau von 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridin (**43**) erfolgt über:

1. Eliminierung von Wasser unter anschließender Wasserstoff-Radikal-Abspaltung zu m/e 234;
2. Verlust zweier Hydroxymethyl-Radikale zu m/e 192;
3. Abbau zu m/e 205, welches den Basis-Peak liefert (diese Fragmentierung wird durch einen metastabilen Peak belegt).

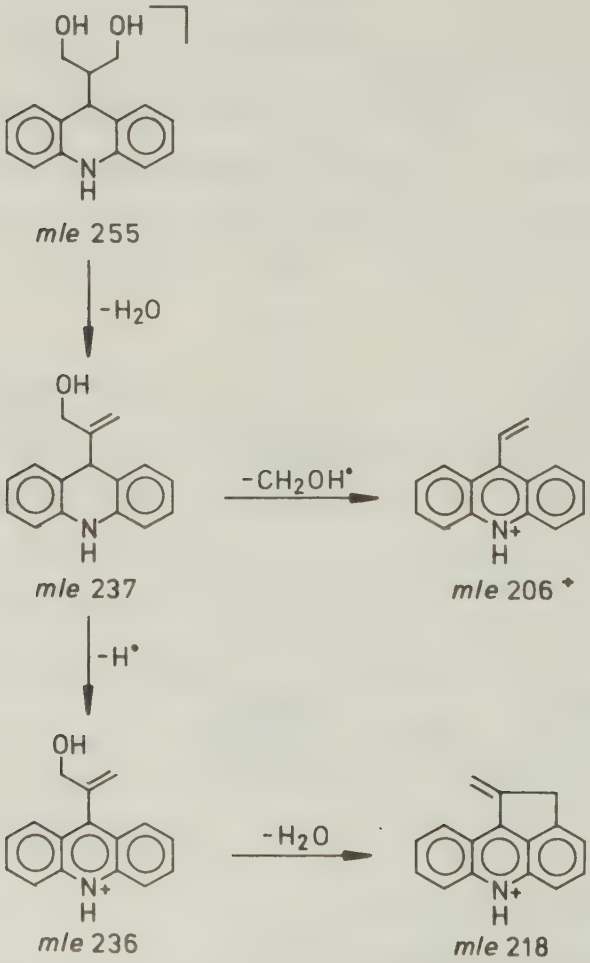
(Und Abbau **IA**, *Schema 8*)



\+ Fragmentierung **IA**, *Schema 2*

++ Fragmentierung Seite 32

Die Fragmentierung von 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-acridan (**44**) verläuft ebenso über Eliminierung von Wasser aus dem Molekül-Ion zu m/e 237. Dieses erfährt einerseits Ver-



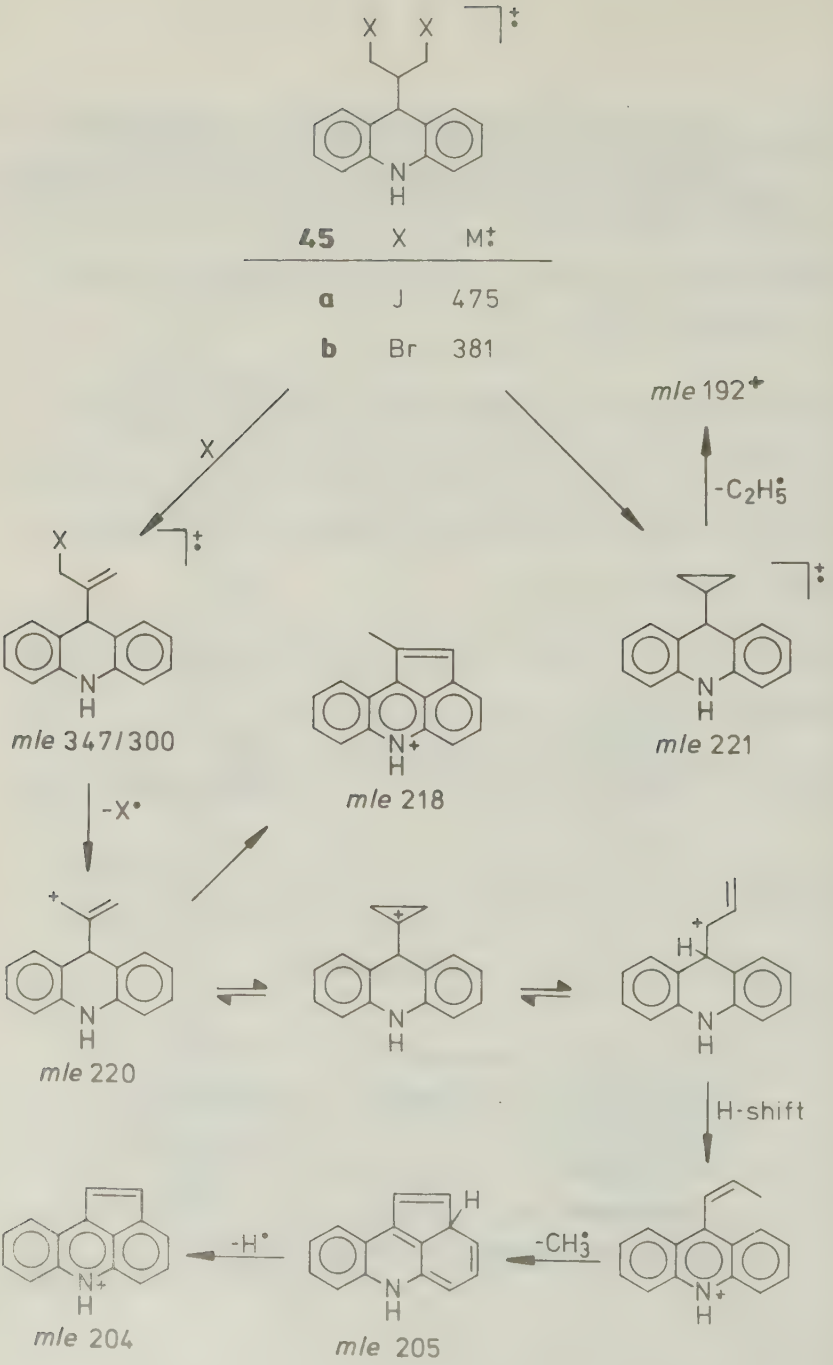
+ siehe Fragmentierung Seite 32

lust des Hydroxymethyl-Radikals zu m/e 206, andererseits Abspaltung eines Wasserstoff -Radikals und weitere Eliminierung von Wasser zu m/e 218.
(Hauptabbauweg über **IIA** , *Schema 2*, belegt durch den zugehörigen metastabilen Peak)

Die aus **44** gewonnenen Halogenide **45** zeichnen sich in ihrer Fragmentierung vor allem durch Abspaltung von Halogen zu m/e 221 und anschließenden Verlust von $C_2H_5^{\bullet}$ zu m/e 192 aus. Außerdem erfolgt Eliminierung von Halogenwasserstoffsäure und Halogenid-Verlust zu m/e 220.
Der Abbau des Fragments 220 verläuft einerseits über Eliminierung von H_2 zu m/e 218, andererseits über denkbare Wasserstoffwanderungen und Verlust von 16 u zu m/e 204.
Der Hauptabbau erfolgt wiederum, wie für die meisten Acridane, über **IIA**, *Schema 2*. (siehe Fragmentierungsschema nächste Seite)

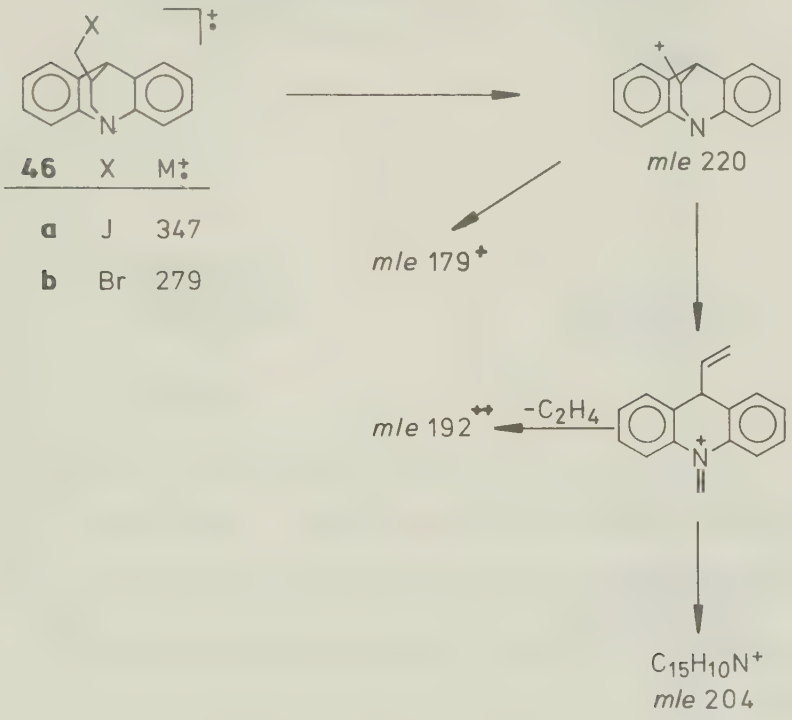
Den Basis-Peak der 12-Halogenmethyl-dibenzochinuclidine **46a** und **b** stellt das durch Halogenid-Verlust gebildete Fragment m/e 220; dieses wird über zwei Wege abgebaut:

1. Über die für Dibenzochinuclidine charakteristische RDA zu m/e 179 (metastabiler Peak vorhanden);
2. Nach Ringspaltung mit anschließender Wasserstoffwanderung sowohl unter Verlust von C_2H_4 zu m/e 192 als auch durch Fragmentierung zu m/e 204.



+ Fragmentierung *Schema 2*

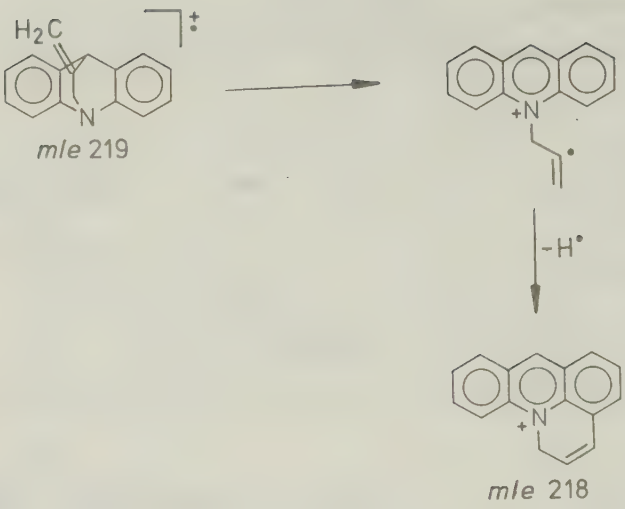
Das hochaufgelöste Massen-Spektrum ergab, daß m/e 192, analog 11-Methyl-dibenzochinuclidin (**33**), stickstoffhaltig ist.



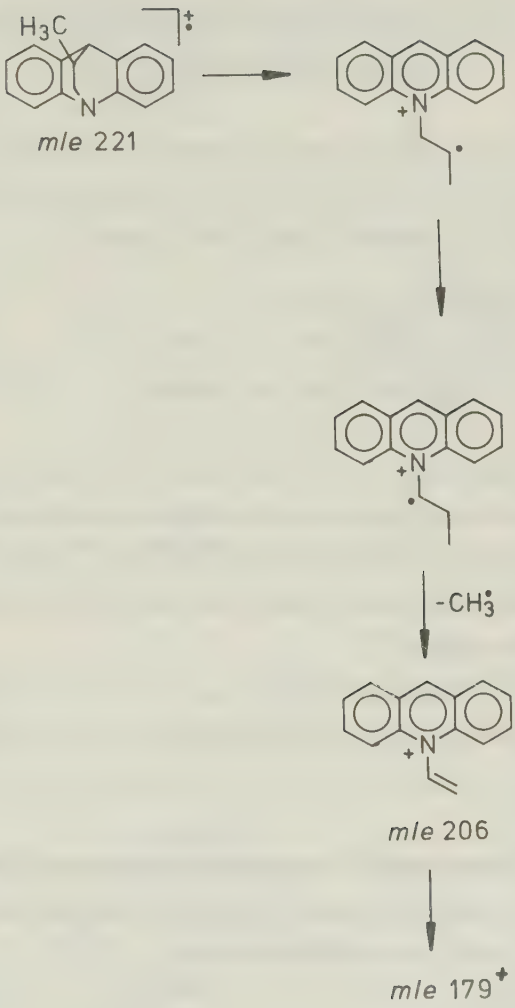
12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) fragmentiert primär über RDA zu m/e 179. Dieser Abbau wird durch metastabile Peaks gesichert. Weiterhin sollte nach Öffnung der Brücke und Wasserstoff-Radikal-Verlust die Bildung von m/e 218 erfolgen.

\+ siehe Fragmentierung **IIIA**, *Schema 2*

++ siehe Fragmentierung **IIIC**, *Schema 2*



Die Fragmentierung des durch katalytische Hydrierung von **47** gewonnenen 12-Methyl-dibenzochinuclidins **49** verläuft bevorzugt über RDA zu m/e 179, welches den Basis-Peak liefert. Ein für **49** spezifischer Abbau sollte über Öffnung der Brücke und Wasserstoffwanderung mit anschließendem Methyl-Radikal-Verlust zu m/e 206 verlaufen. Der weitere Abbau zu m/e 179 wird ebenfalls durch den zugehörigen metastabilen Peak gesichert.



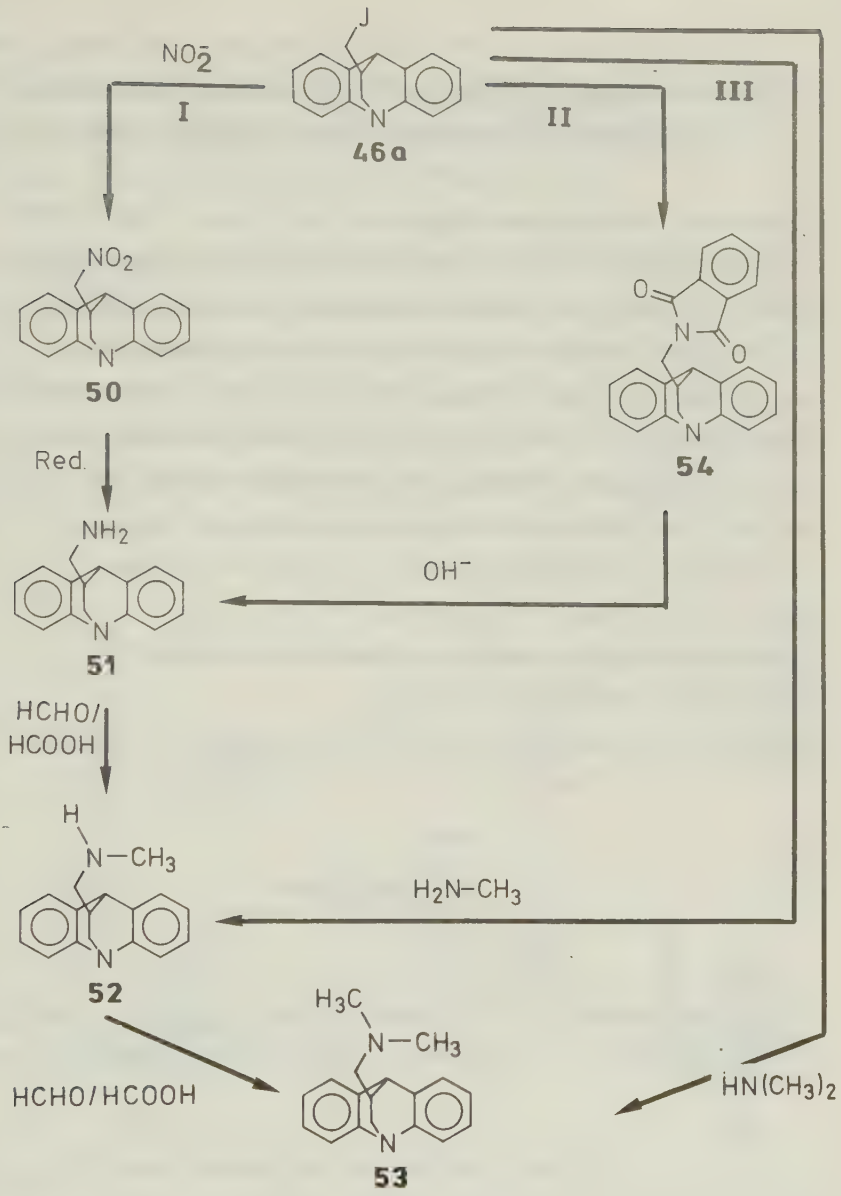
+ siehe Fragmentierung **IIIA**, *Schema 2*

2.2.2.1.2. Darstellung von 12-Aminomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadienen

Um zu den 12-Aminomethyl-Derivaten zu gelangen, erschienen folgende nucleophile Substitutions-Reaktionen des 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidins (**46a**) sinnvoll:

I Umsetzung mit Nitrit
II Umsetzung mit Phthalimid-Kalium
III direkte Umsetzung mit Aminen

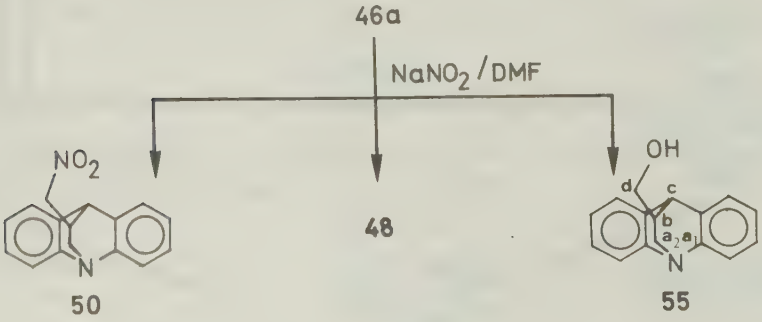
12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin (**51**) sollte sowohl durch Reduktion des 12-Nitromethyl-dibenzochinuclidins (**50**) erhalten werden, als auch über den Weg einer GABRIEL-Synthese von **46a** mit Phthalimid-Kalium zu **54**, welches nach Hydrolyse ebenfalls **51** ergibt.
Selektive Monoamino-Methylierung nach LEUCKART-WALLACH könnte das Monomethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**52**) liefern, weitere Methylierung das Dimethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**53**).
Außer diesen beiden Synthesewegen sollte die direkte Umsetzung von 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin **46a** mit den entsprechenden Aminen zu **52** und **53** möglich sein.


J
NO2−
I
II
III
46a
NO2
50
Red.
NH2
51
OH−
O
N
O
54
HCHO/
HCOOH
H
N—CH3
52
H2N—CH3
H3C
N—CH3
53
HCHO/HCOOH
HN(CH3)2

SCHEMA 13

2.2.2.1.2.1. Umsetzung von 12-Jodmethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2.]octadien (**46a**) mit Nitrit (Weg I)

Entsprechend der geringen Reaktivität von 2- und 3-Chinuclidinalkylhalogeniden[46,48-50] verhielt sich auch 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**) relativ reaktionsträge. Erst bei 90 - 95 °C begann sich **46a** mit Natriumnitrit in DMF wasserfrei umzusetzen. Dc und ms ließ sich die Bildung von 12-Nitromethyl-dibenzochinuclidin (**50**) verfolgen, da jedoch Nebenreaktionen, wie Eliminierung zu 12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) und vor allem Polymerisation zu höhermolekularen Produkten, im Vordergrund standen, erschien eine nähere Untersuchung dieses Syntheseweges nicht sinnvoll.
Auch die Umsetzung von **46a** mit Silbernitrit in Ether[70] brachte keine besseren Ergebnisse.
Bei der Reaktion mit Natriumnitrit in DMF konnte als definier-



bares, jedoch nicht reproduzierbares Produkt, einmalig 12-Hydroxymethyl-dibenzochinuclidin (**55**) isoliert und massen- sowie nmr-spektrometrisch identifiziert werden. Die Bildung von **55** ließe sich über eine Hydrolyse von **46a** erklären.

Das NMR-Spektrum zeigte neben dem Dublett von H_c bei δ = 4.42 ppm zwei Multipletts der aliphatischen Protonen, wobei der Multiplett-Komplex bei δ = 3.6 - 2.8 ppm den beiden diastereotopen d-Protonen und dem zum Substituenten trans-ständigen H_{a_1} zugeordnet wurde. Das Multiplett bei δ = 2.7 - 2.0 ppm sollte die Spin,Spin-Aufspaltung von H_{a_2} und H_b enthalten; außerdem wurde in ihm das mit D_2O austauschbare OH registriert.

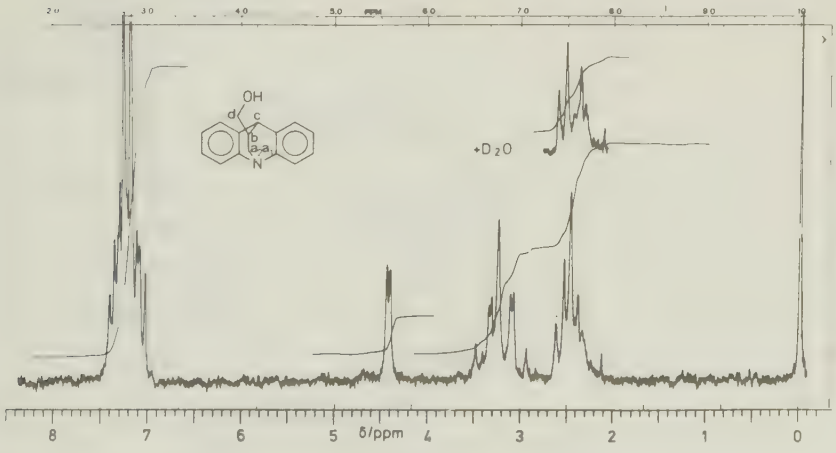
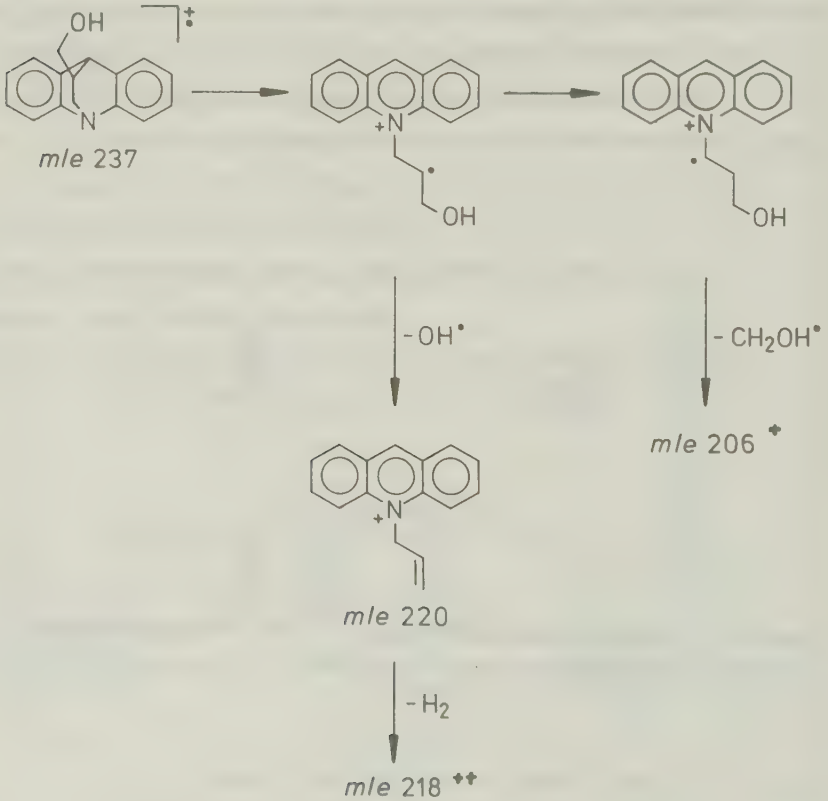


Abb. 16: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **55** in $CDCl_3$

Massen-spektrometrisch wurde, in Analogie zu 12-Methyl-dibenzo-chinuclidin (**49**), m/e 206 gebildet, welches den Basis-Peak stellt und weiter über m/e 179 fragmentiert (belegt durch den metastabilen Peak).
Außerdem erfolgt aus dem Molekül-Ion Abspaltung eines Hydroxy-Radikals zu m/e 220 und weiter Eliminierung von H_2 zu m/e 218. (Siehe auch Abbau **IIIA**, *Schema 2*).

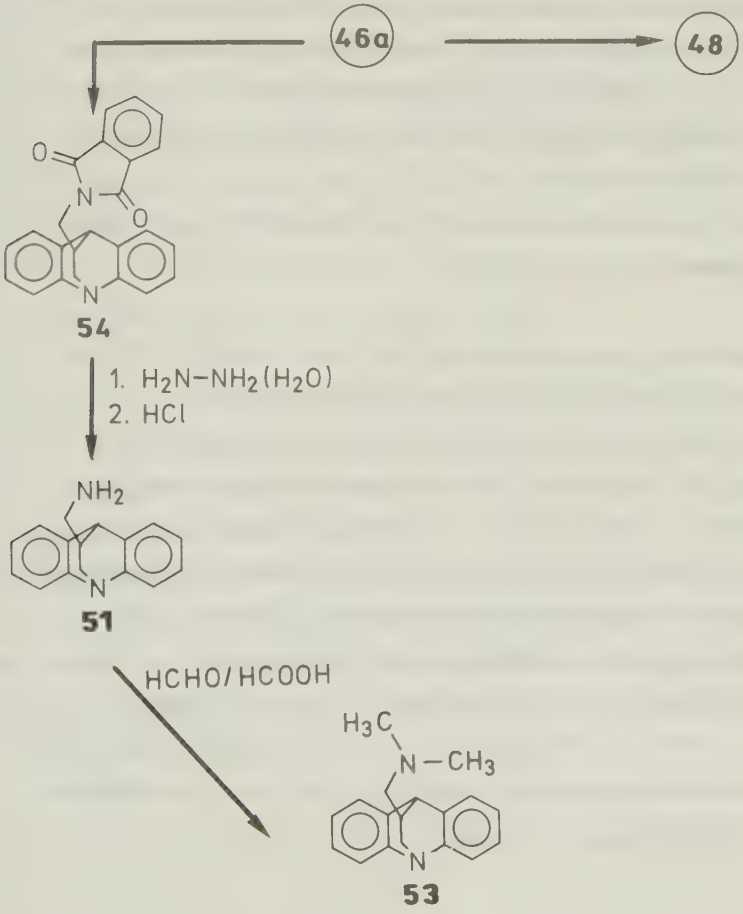


\+ siehe Fragmentierung Seite 116

++ siehe Fragmentierung Seite 115

2.2.2.1.2.2. Umsetzung von 12-Jodmethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**46a**) mit Phthalimid-Kalium (Weg II)

Aufgrund der bereits erwähnten Reaktionsträgheit von 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**) gelang es erst bei ca. 120 °C,



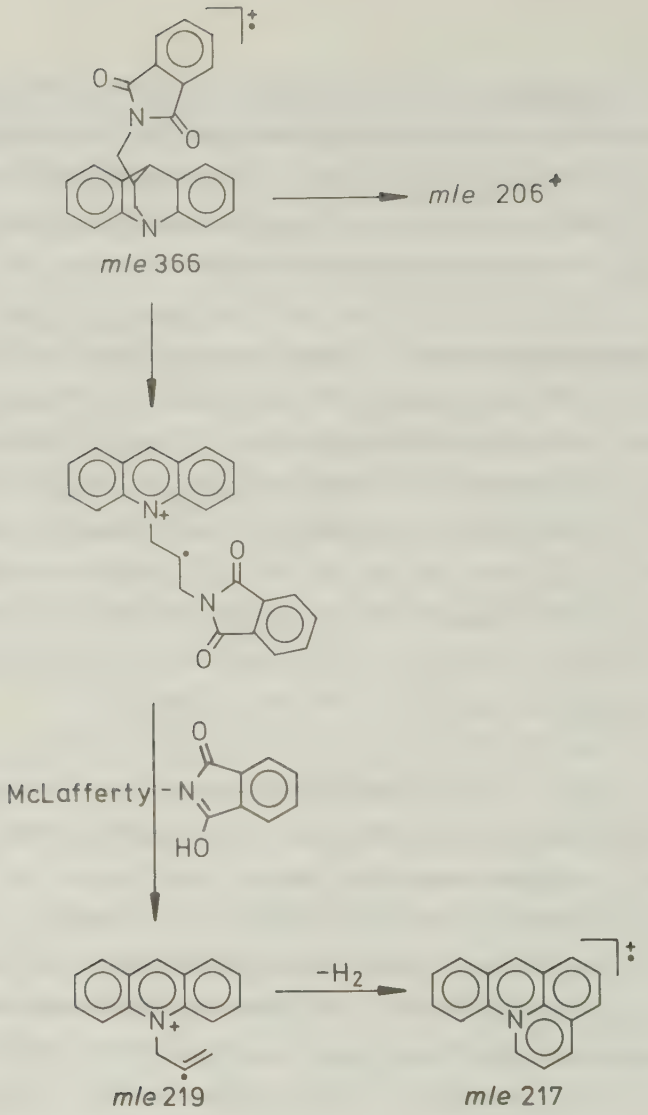
dieses in wasserfreiem DMF zur Reaktion zu bringen. Neben der Substitution zu 12-Phthalimidomethyl-dibenzochinuclidin (**54**) trat wiederum Eliminierung zu 12-Methyliden-dibenzochinuclidin (**47**) ein. Durch Variation der Reaktionsbedingungen gelang es, **54** mit ca. 50 % Ausbeute zu gewinnen. Die anschließende Hydrolyse von **54** zu 12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin (**51**) ließ sich mit Hydrazinhydrat[71] durchführen. Monomethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**52**) konnte nach der Methode von AINSWORTH el al.[72] durch reduktive Monomethylierung von **51** nicht gezielt dargestellt werden. Es entstanden stets Gemische von Monomethyl- und Dimethylamino-dibenzochinuclidin (**52** und **53**).
53 ließ sich in guten Ausbeuten nach ESCHWEILER und CLARKE[73] durchführen.

Die spektrale Charakterisierung der Verbindungen **54**, **51** und **53** erfolgte nmr-, ir- und massen-spektroskopisch.
12-Phthalimidomethyl-dibenzochinuclidin (**54**) wies im NMR-Spektrum für die beiden diastereotopen d-Protonen und H_{a_1} ein Multiplett bei δ = 3.8 - 3.2 ppm auf. Dieser Registrierbereich entspricht den für Phthalimid benachbarten Methylen-Protonen sowie dem zum Substituenten in 12-Position transständigen H_{a_1}. Die Zuordnung von H_{a_2} und H_b erfolgte analog Verbindung **55** (Multiplett bei δ = 3.0 - 2.5 ppm).
Im Aromaten-Multiplett bei δ = 8.2 - 7.0 ppm waren, außer den acht Protonen des Dibenzochinuclidins, die vier aromatischen Phthalimid-Protonen enthalten.

Das IR-Spektrum trug zum Strukturbeweis von **54** vor allem durch die bereits für Verbindung **27** und **28** beschriebenen Absorptionen - hervorgerufen durch den Phthalimid-Rest - bei. Ebenso waren die für Dibenzochinuclidine charakteristischen Schwingungen nachweisbar (siehe *Tabelle 2*).

Massen-spektrometrisch verhielt sich der Abbau von **54** ähnlich dem von 12-Hydroxymethyl-dibenzochinuclidin (**55**). Der Verlust von Phthalimid durch McLafferty-Umlagerung führt zu m/e 219, welches unter Eliminierung von H_2 weiter zu m/e 217 abbauen sollte. Den Basis-Peak stellt, ebenso wie für Verbindung **49** und **55**, m/e 206. Die Bildung von m/e 206 als auch seine Fragmentierung zu m/e 179 und anschließender HCN-Verlust zu m/e 152 wird durch metastabile Peaks belegt. (Fragmentierungsschema, siehe nächste Seite)

Die Spin,Spin-Aufspaltung von 12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin (**51**) im NMR-Spektrum ist vergleichbar mit der von 12-Methyl-dibenzochinuclidin (**49**).
H_{a_1} erscheint als Quadruplett bei δ = 3.19 ppm, H_{a_2}, H_b und die diastereotopen d-Protonen werden als Multiplett bei δ=2.7 - 1.9 ppm, so daß für diese Protonen ein AKLMN-Kopplungssystem resultiert. Das leicht verbreiterte und mit D_2O austauschbare Singulett des primären Amins erscheint bei δ = 1.14 ppm.



+ siehe Fragmentierung Seite 116

Auch die dem Spektrum zu entnehmenden Kopplungskonstanten der geminalen, vicinalen und cis-ständigen Protonen stehen in Ananlogie zu **49**.

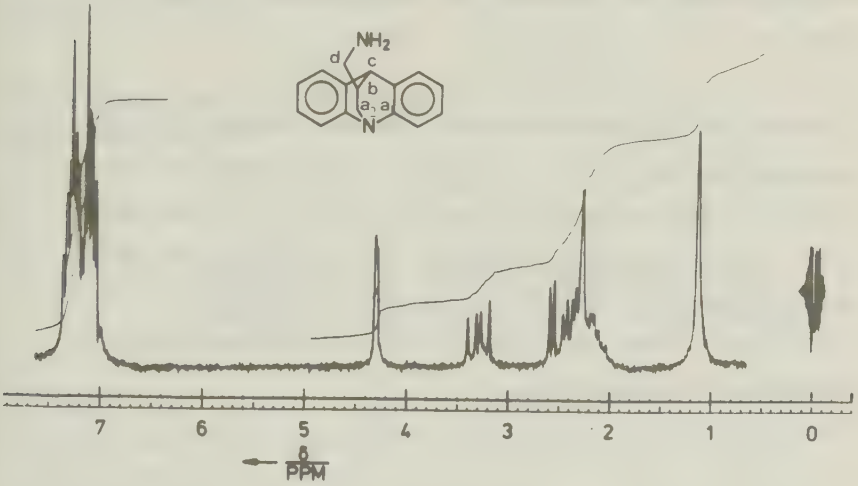


Abb. 1 : 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **51** in $CDCl_3$

Ir-spektroskopisch wurde die aliphatische NH_2-Gruppe durch die asymmetrische und symmetrische Valenzschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 3370 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 3290 cm^{-1} nachgewiesen. Eine Absorption bei $\tilde{\nu}$ = 1160 - 1150 cm^{-1} wurde der CN-Deformationsschwingung aliphatischer primärer Amine zugeordnet (und siehe Experimentellen Teil).

Im Massenspektrometer erfolgt der Abbau entsprechend Verbindung **55** und **54** (und siehe Experimentellen Teil).

Das NMR-Spektrum von 12-Dimethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**53**) zeigte eine leichte Abweichung der aliphatischen Protonen-Kopplungen im Verhältnis zu 12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin **51**:

Das Multiplett der diastereotopen d-Protonen erscheint hochfeldverschoben bei δ = 2.0 - 1.6 ppm. Die Protonen der Dimethylamino-Gruppe werden als Singulett bei δ = 2.13 ppm registriert. Die chemische Verschiebung dieser Methylen-Protonen und des Signals der N-Methyl-Gruppen ist erstaunlich, da üblicherweise die entsprechenden Protonen in den umgekehrten Bereichen zur Resonanz kommen.

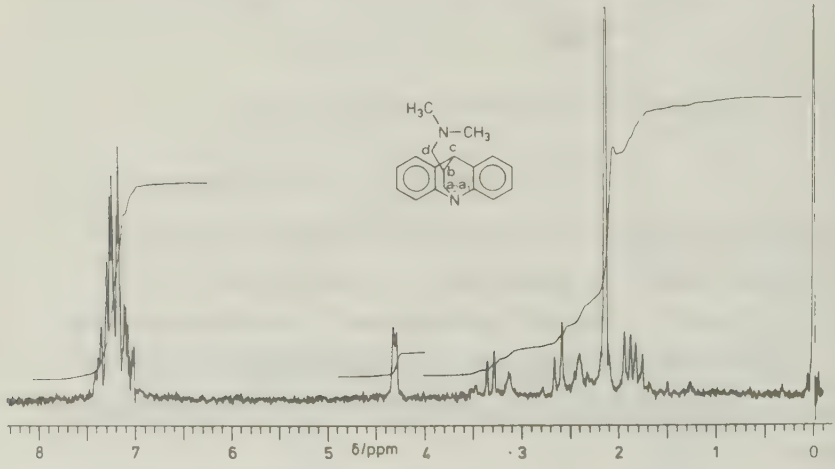


Abb. 18: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **53** in $CDCl_3$

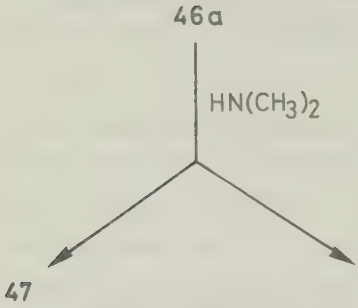
Im IR-Spektrum erfolgt der Nachweis der Dimethylamino-Gruppe

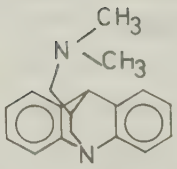
aufgrund ihrer asymmetrischen und symmetrischen CH-Valenzabsorption bei $\tilde{\nu}$ = 2810 cm^{-1} und $\tilde{\nu}$ = 2770 cm^{-1} (und siehe Experimentellen Teil).

Massen-Spektrum analog Abbau von **55**, **54** und **51** und siehe Fragmentierung von **23b**.

2.2.2.1.2.3. Umsetzung von 12-Jodmethyl-dibenzo[be]-1-azabicyclo[2.2.2]octadien (**46a**) mit Aminen (Weg III)

Versuche, durch direkte Aminierung aus 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**), die gewünschten Modellsubstanzen **51** - **53** zu gewinnen, erwiesen sich als problematisch. Trotz zahlreicher Modifizierungen der Reaktionsbedingungen[74-77] stand die Bildung des Eliminierungsproduktes **47** stets im Vordergrund, während die gewünschten Amine nur spurenweise gebildet wurden. Sie ließen sich dc und ms nachweisen. Günstiger war dagegen die Umsetzung von 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**) mit Dimethylamin/Butanol/Kaliumcarbonat bei 120 °C im Autoklaven zu Dimethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**53**). Die Auftrennung des aus **46a** durch Substitution gebildeten Amins **53** und des durch Eliminierung entstandenen 12-Methyliden-dibenzochinuclidin **47** erfolgte sc. Es resultierte eine Ausbeute von ca. 30 % d.Th. des Amins **53**. Die Reaktion von **46b** mit Monomethylamin zu **52** führte zu keinen reproduzierbaren Ergebnissen.





53

Obwohl **53** leichter über Weg II als über Weg III zugänglich war, erscheint eine systematische Ausarbeitung der günstigsten Reaktionsbedingungen für die direkte Aminierung sinnvoll, da die Synthese von **53**, ausgehend von **46a**, über Weg II über drei Stufen verläuft und damit insgesamt gesehen zu einer noch geringeren Ausbeute führt.

Die wahre optimale Produktverteilung des Amins **53** in Butanol/Kaliumcarbonat und des 12-Methyliden-dibenzochinuclidin **47** müßte *vor* der sc Isolierung ermittelt werden. Bei Konstanthaltung der übrigen Faktoren wären systematisch zu bearbeiten:

1. der günstigste molare Aminüberschuß
2. das günstigste Amin-/Lösungsmittel-/Konzentrations-Verhältnis
3. die unter den Voraussetzungen 1. und 2. optimale Reaktionstemperatur sowie Reaktionszeit.

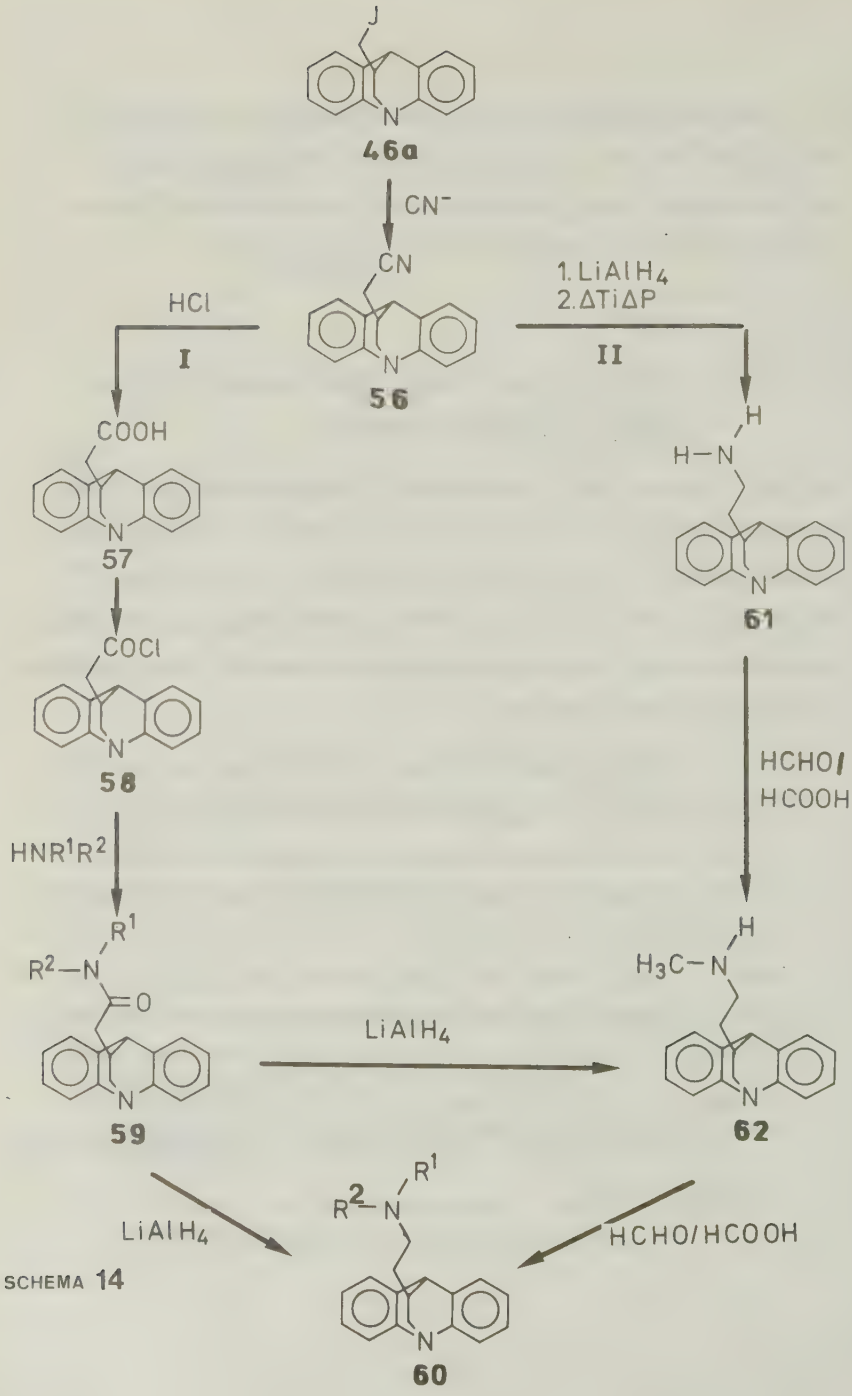
Mit einem geeigneten Fließmittel für die günstigste dc Auftrennung der beiden Verbindungen **53** und **47** könnte ihre Produktverteilung - den jeweiligen Reaktionsbedingungen entsprechend - quantitativ photometrisch verfolgt werden.

2.2.2.1.3. Darstellung von 12-Aminoethyl-dibenzo[be]-1-azabicyclo[2.2.2]octadienen (**60**)

Auch zur Synthese der 12-Aminoethyl-dibenzochinuclidine (**60**) schien 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**) als Ausgangsverbindung geeignet. Die Umsetzung von **46a** mit Natriumcyanid[78] sollte die Bildung von 12-Cyanomethyl-dibenzochinuclidin (**46**) ermöglichen, aus dem über zwei Reaktionswege die 12-Aminoethyl-Derivate entstehen könnten.

I Durch Hydrolyse des Nitrils zu der entsprechenden Carbonsäure **57**, welche über das Säure-Chlorid **58** und das Säure-Amid **59** 12-Monomethylaminoethyl-dibenzochinuclidin (**62**) und 12-Dimethylaminoethyl-dibenzochinuclidin (**60**) ergeben könnte.

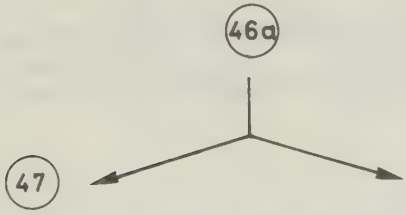
II Durch Darstellung des entsprechenden primären Amins **61** über eine katalytische Druckhydrierung oder eine katalytische Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender selektiver Mono- bzw. Dimethylierung zu **62** und **60**.

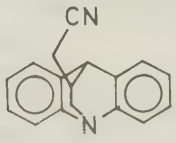

J
46a
CN⁻
CN
56
HCl
I
1. LiAlH4
2. ΔTiΔP
II
COOH
57
COCl
58
HNR1R2
R1
R2—N
O
59
H
H—N
61
HCHO/
HCOOH
H
H3C—N
62
LiAlH4
LiAlH4
R1
R2—N
60
HCHO/HCOOH

SCHEMA 14

2.2.2.1.3.1. Darstellung von 12-Cyanomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**56**)

Die Reaktion von 12-Jodmethyl-dibenzochinuclidin (**46a**) mit Natriumcyanid in DMSO bei ca. 120 °C zu 12-Cyanomethyl-dibenzochinuclidin (**56**) verlief mit relativ güngstigen Ausbeuten. Allerdings wurde auch bei dieser Umsetzung als Nebenreaktion Eliminierung zu 12-Methyliden-dibenzochinuclidin **47** festgestellt.





56

Nmr-spektrometrisch konnten die Aufspaltungen des a_1-, a_2- und des b-Protons von **56** entsprechend den analogen Protonen von Dimethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (53) zugeordnet werden. Die Hochfeldverschiebung des Multipletts der beiden d-Protonen ist dem Anisotropie-Effekt der Nitril-Gruppe zuzuschreiben.

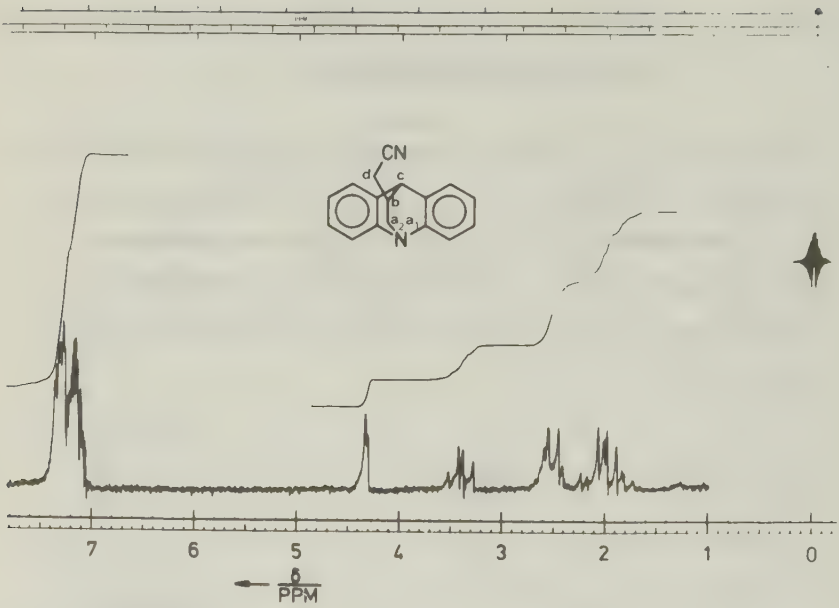


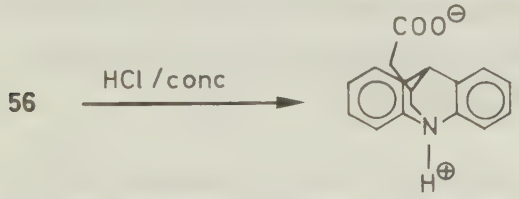
Abb. 19: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **56** in $CDCl_3$

Das IR-Spektrum liefert vor allem durch die C≡N-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 2235 cm^{-1} einen zusätzlichen Strukturbeweis.

Ms-spektrometrisch verläuft der Abbau analog **55**, **54**, **51** und **53** (siehe Experimentellen Teil)

2.2.2.1.3.1.1. Hydrolyse von 12-Cyanomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]actadien (**56**)(Weg I)

Die Hydrolyse von **56** ließ sich mit konzentrierter Salzsäure zu 12-Carboxymethyl-dibenzochinuclidin (**57**) durchführen. Bei der Aufarbeitung mußte der pH-Wert des isoelektrischen Punktes der entstandenen Aminosäure **57** eingestellt werden.
Versuche, ohne das hydrolyseempfindliche Säure-Chlorid **58** zu isolieren, 12-Carboxyamidomethyl-dibenzochinuclidin (**59**) darzustellen, wurden wegen sehr schlechter Ausbeute nicht weiter verfolgt.
Es wurde daher versucht, über den Weg II der direkten Hydrierung von **57** zu den 12-Aminoethyl-dibenzochinuclidinen zu gelangen.



57

NMR-Spektrum: Erwartungsgemäß zeigen die aliphatischen Protonen von **57** ein ähnliches Aufspaltungsmuster wie 12-Cyanomethyl-dibenzochinuclidin (**56**).

Im IR-Spektrum erfolgte der Nachweis der Säure-Funktion: Die C=O-Valenzschwingungsbande der Carboxyl-Gruppe bei $\tilde{\nu}$ = 1685 cm^{-1} liegt im Frequenzbereich zwischen der freien Säure und ihrer Anionen-Form. Die breite Bande um $\tilde{\nu}$ = 2470 cm^{-1} sollte der Schwingung des protonierten Kern-Stickstoffs zugeordnet werden. Diese Daten könnten ein Hinweis auf die Betain-Struktur der Aminosäure **57** sein. Es wäre allerdings auch eine Wechselwirkung der Carboxyl-Gruppe und des tertiären Amins über Wasserstoffbrücken denkbar.

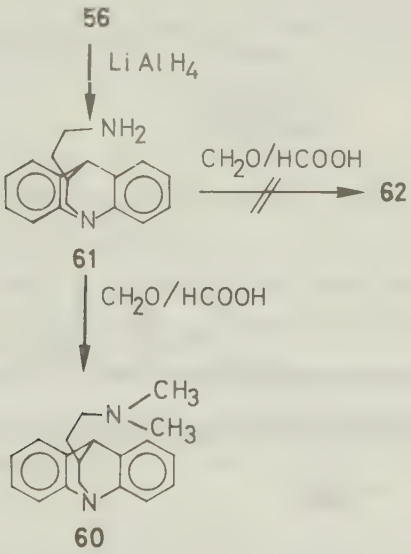
Der ms Abbau verläuft entsprechend den vorhergehenden Verbindungen.

2.2.2.1.3.1.2. Katalytische Hydrierung von 12-Cyanomethyl-dibenzo[be]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (**56**) (Weg II)

Durch katalytische Hydrierung* von 12-Cyanomethyl-dibenzochinuclidin (**56**) in ammoniakalischer-ethanolischer Lösung mit Raney-Nickel unter Druck war es nicht möglich, 12-Aminoethyl-dibenzochinuclidin (**61**) rein darzustellen.
Trotz zahlreicher Modifikationen der Reaktionsbedingungen (Druck, Temperatur, Zeit) konnten die bei Druckhydrierungen von Nitrilen auftretenden bekannten Nebenreaktionen[79] nicht ausgeschlossen werden.

* Die Druckhydrierung wurde feundlicherweise von der Fa. Schering AG Berlin durchgeführt.

Durch Umsetzung von **56** mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Ether wurde **61** in günstigen Ausbeuten erhalten. Bei der Anwendung der berechneten molaren Menge des Katalysators verlief die Reaktion unvollständig; neben weiteren Nebenprodukten wurde ir-spektroskopisch eine Imin-Struktur nachgewiesen. Erst die Anwendung eines 4fachen molaren Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid führte zu den gewünschten Ergebnissen.
Die Darstellung von Dimethylaminoethyl-dibenzochinuclidin (**60**) erfolgte wiederum durch reduktive Methylierung des primären Amins **61** nach ESCHWEILER und CLARKE[73].



Über eine gezielte Monomethylierung[72] gelang es nicht, das Monomethylaminoethyl-dibenzochinuchlidin (**62**) darzustellen.
Die Verbindungen **61** und **60** konnten spektroskopisch identifiziert werden:

Das NMR-Spektrum zeigt für beide Substanzen das charakteristische Quadruplett von H_{a_1} (δ = 3.23 ppm und δ = 3.35 ppm) sowie zwei überlagerte Multipletts des a_2-Protons und der der Amino-Gruppe benachbarten e-Protonen (δ = 2.9 - 2.4 ppm und δ = 2.7 - 2.0 ppm). Die mit D_2O austauschbaren Protonen der NH_2-Funktion von **61** werden als verbreitertes Singulett bei δ = 2.15 ppm registriert; die Protonen des Dimethylamins bei δ = 2.14 ppm.

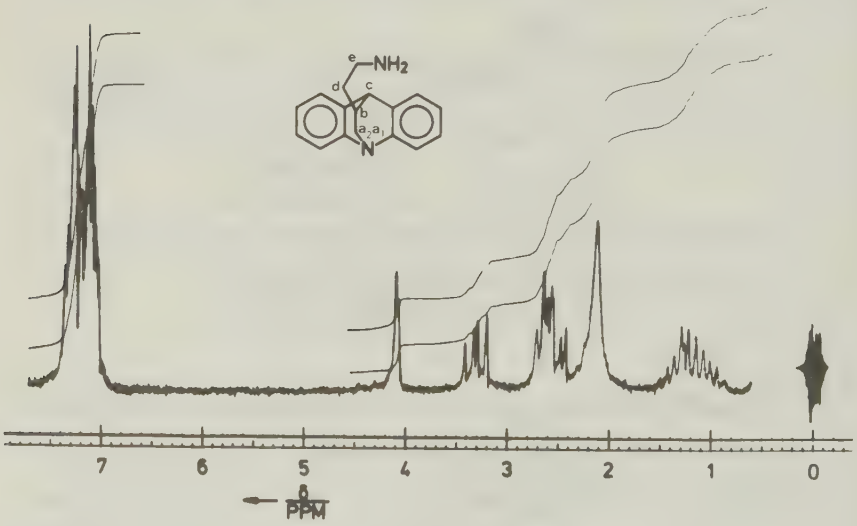


Abb. 10: 100 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **61** in $CDCl_3$

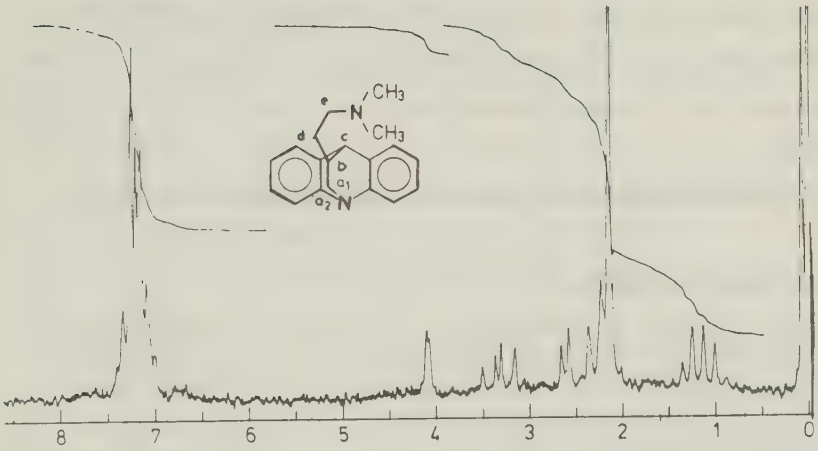


Abb. 21: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **60** in $CDCl_3$

Durch Kettenverlängerung um ein C-Atom tritt für **61** und **60**, im Unterschied zu den übrigen substituierten 12-Methyl-dibenzochinuclidinen, ein weiteres Multiplett auf (δ = 1.6 - 0.8 ppm und δ = 1.5 - 0.8 ppm), welches den diastereotopen d-Protonen zugeordnet wird.

Ir-spektroskopisch trugen vor allem die Amin-Funktionen zur weiteren Charakterisierung bei: im Fall von **61** die asymmetrische und symmetrische NH-Valenzabsorption der primären Amino-Gruppe, im Falle von **60** die asymmetrische und symmetrische CH-Valenzschwingung des Dimethylamins (siehe Experimentellen Teil).

Der ms Abbau entspricht der Fragmentierung von 12-Aminomethyl-dibenzochinuclidin (**51**) und 12-Dimethylaminomethyl-dibenzochinuclidin (**53**).

3. SCHLUSSDISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

3.1. SCHLUSSDISKUSSION

Es konnte gezeigt werden, daß die Synthesen 11- und 12-substituierter Dibenzochinuclidine, im Gegensatz zum unsubstituierten Dibenzochinuclidin, über eine nucleophile Substitution nur bedingt möglich waren.

Das symmetrische, energetisch begünstigte Dibenzochinuclidin-System, läßt sich unter relativ milden Bedingungen aus einem 9-(2-Halogenethyl)-acridan cyclisieren. Eine mögliche, zur S_N-Reaktion konkurrierende Eliminierung scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Für die Synthese der unsymmetrischen 11- und 12-substituierten Dibenzochinuclidine waren weitaus drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich.

Diese hatten für die 12-substituierten Derivate zur Folge, daß sowchl vor der Cyclisierung die verzweigten 9-(Halogenalkyl)-acridane als auch nach der Cyclisierung die Halogenalkyl-dibenzochinuclidine bevorzugt Eliminierung erfuhren.

Die Eliminierung nach der Cyclisierung läßt sich weitgehend umgehen, wenn mit geeigneten technischen Methoden die gebildeten

12-Halogenalkyl-dibenzochinuclidine sofort dem Reaktionsgemisch entzogen werden.

Für die sublimierbaren Dibenzochinuclidin-Derivate stellt die beschriebene Sublimationsmethode mit Kaliumhydrid im Feinvakuum eine geeignete Möglichkeit dar. Als weiteres Verfahren wäre - vor allem für die nicht sublimierbaren Dibenzochinuclidine - eine Zwei-Phasen-Reaktion zu diskutieren[81].

Im Falle der 11-substituierten Dibenzochinuclidine traten vor der Cyclisierung, neben der zur Hauptreaktion werdenden Eliminierung, die bereits ausführlich beschriebenen Nebenreaktionen auf, so daß die Synthese 11-substituierter Dibenzochinuclidine nur noch bedingt und die der 11-substituierten Modellsubstanzen nicht möglich war.

Diese könnten sich durch die anfangs beschriebenen Synthesewege (siehe Seite 38 und 45) über Acridylalkansäure-Derivate realisieren lassen (siehe Fußnote Seite 41).

3.2. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Synthese von Dibenzochinuclidin sowie dessen 11- und 12-substituierte Derivate berichtet.
Die Darstellung des unsubstituierten Dibenzochinuclidins erfolgte, unter teilweiser Modifizierung, nach einem bereits beschriebenen Syntheseweg. Da das Dibenzochinuclidin und die dahin führenden Zwischenprodukte der Acridin- und Acridan-Reihe hinsichtlich ihrer spektralen Eigenschaften unzureichend beschrieben sind, wurden diese drei Systeme grundlegend und vergleichend nmr-, ir- und massen-spektroskopisch charakterisiert.

11- und 12-basisch substituierte Dibenzochinuclidine sollten als Modellsubstanzen zur Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehung tricyclischer Antidepressiva beitragen.
Trotz verschiedener Modifizierungen eines ausgearbeiteten Syntheseweges gelang es nicht, die gewünschten 11-basisch substituierten Dibenzochinuclidine darzustellen. In dieser Reihe konnte lediglich das 11-Methyl- und 11-Chlormethyl-dibenzochinuclidin synthetisiert und spektral identifiziert werden, wobei 11-Methyl-dibenzochinuclidin eine Schlüsselfunktion für die weitere spektrale Charakterisierung der dargestellten 11- und 12-substituierten Derivate innehatte.
In der Reihe der 12-substituierten Dibenzochinuclidine konnten

die gewünschten Modellsubstanzen - 12-Aminomethyl- und 12-Aminoethyl-dibenzochinuclidin - synthetisiert werden. Diese und die dahin führenden Zwischenprodukte wurden wiederum spektral charakterisiert.

Das durch Eliminierung stets auftretende Nebenprodukt der 12-substituierten Dibenzochinuclidine (12-Methyliden-dibenzochinuclidin) erwies sich nmr-spektroskopisch als interessantes Allyl-Spin,Spin-System.

Sowohl für die Synthese von 9-Methylacridin - Ausgangsverbindung der Dibenzochinuclidine - als auch für die bei den verschiedenen Syntheseschritten auftretenden Nebenreaktionen wurden mögliche Mechanismen diskutiert.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. ALLGEMEINE ANGABEN

SCHMELZPUNKTE: Die Schmelzpunkte wurden mit Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben.

ELEMENTARANALYSEN: Die Elementaranalysen wurden im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität ausgeführt.

^{1}H-NMR-SPEKTREN: Die Protonenresonanzspektren wurden mit den Variangeräten A-60 A, T-60 und XL-100 und dem Brukergerät WP-60 in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ_{TMS}-Skala angegeben.

IR-SPEKTREN: Die Aufnahmen erfolgten im Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421.

MASSEN-SPEKTREN: Die Messungen wurden mit den Varian-MAT-Geräten CH-7 und CH-7A durchgeführt (Ionisierungsenergie 70 eV; Ionenquellentemperatur 170 °C).

Jürgen Lindemann danke ich herzlich für wertvolle Diskussionsbeiträge bei der Interpretation der Massen-Spektren.

Klaus Roth war mir bei der Interpretation einiger NMR-Spektren behilflich, wofür ich ihm ebenfalls danken möchte.

4.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

4.2.1 Katalytische Hydrierung von 9-substituierten Acridinen

Eine äthanol. Lösung oder Suspension von 0,1 mol der zu hydrierenden Substanz wird mit 10 % Palladium / Kohle (10 %) - bezogen auf die Substanzeinwaage - bei einem Druck bis zu maximal 3 at. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und nach Sättigung mit Stickstoff unter Eiskühlung mit gleichfalls eisgekühltem und stickstoffgesättigtem Wasser vorsichtig überschichtet. Nach ca. 24stündigem Stehen in der Kälte unter Licht- und Sauerstoffausschluß kristallisieren die Verbindungen aus. Umkristallisation sollte aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit vermieden werden.

4.2.2 Jodierung von 9-Hydroxyalkylacridanen mit Jodwasserstoffsäure / Phosphor

Die Jodierungsreaktionen wurden nach einer Methode von van der Krogt und Wepster [5] durchgeführt.

4.2.3 Cyclisierung von Acridanen zu Dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadienen

Maximal 3g der 9-Halogenalkylacridane werden mit ca. 18g pulverisiertem Kaliumhydroxid fein verrieben und in einer Sublimationsapparatur* bei 0,2 - 0,05 Torr sowie einer Temperatur von 70 - 110°C umgesetzt und aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

---

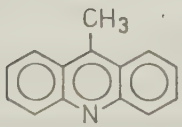
* Fa. Schott, Mainz, Bestell-Nr. 2478500 (Makro-Ausführung)

4.2.4 Aminierung von Halogenalkylacridanen und Halogenalkyl-dibenzochinuclidinen

0,01 mol des jeweiligen Halogenids werden mit 0,0125 mol feingepulvertem wasserfreiem Kaliumcarbonat und einem mehrfachen molaren Überschuß Amin in Butanol bei 90 - 120°C unter Rühren zur Reaktion gebracht. Anschließend wird im Vakuum Butanol bis zur Trockne abgezogen und der Rückstand mit Chloroform / Wasser extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand nach Vorschrift umkristallisiert.

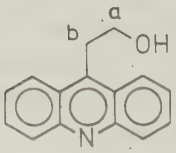
4.3. Synthese von Dibenzo [be] -1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (6)

4.3.1 9 - Methylacridin (2)



Nach Vorschrift von Tsuge, Nishinohara und Tashiro[11]

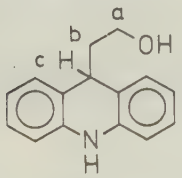
4.3.2. 9- (2-Hydroxyaethyl) - acridin (3)



Nach Vorschrift von Homberger und Jensen.[10]

^{1}H-NMR	Tabelle 1
IR ν/cm^{-1} (KBr.)	3600-3300, 3300-3100 (OH in H-Brücke, breit); 1035 (C - O).
MS m/e(rel.Int./%) 30°	M^+ 223(61), 205(11), 204(17), 192(100), 179(9), 165(22), 152(6)

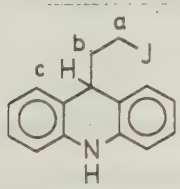
4.3.3 9- (2 - Hydroxyaethyl) - acridan (4)



9- (2-Hydroxyaethyl) - acridin (3) wird nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.1 hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach ca. 24 Stunden abgeschlossen.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	Tabelle 1
IR ν/cm^{-1} (KBr.)	3600-3400, 3400-3150 (O-H in H-Brücke, breit); 1010 (C-O); 3370 (N-H); 1285 (C-N);
($CHCl_3$)	3650-3450, 3400-3100 (C-H in H-Brücke, breit); 3410 (N-H), 1285 (C-N)
MS m/e(rel.Int./%) 130°	M^+ 225(36), 206(12), 204(14), 192(27), 180(100%) 165(8), 152(36)

4.3.4. 9- (2 -Jodaethyl) - acridan (5)

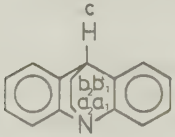


9-(2-Hydroxyaethyl)-acridan (4) wird nach der allgemeinen Vorschrift 4.4.2. jodiert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	Tabelle 1
IR ν/cm^{-1} (KBr)	3370 (N-H), 1285 (C-N)
($CHCl_3$)	3410 (N-H), 1285-75 (C-N)
MS m/e(rel.Int./%) 110°	M^+ 335(42), 207(19), 206(18), 204(14), 192(2), 180(100), 165(4), 152(42)

$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2 / m_1$
335 180	96,72
180 152	128,36

4.3.5. Dibenzo [b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (6)



Ⓐ: Nach Vorschrift von van der Krogt und Wepster.[5]

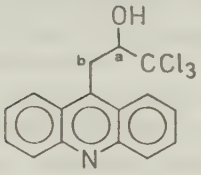
Ⓑ: 9-(2-Jodaethyl)-acridan (5) wird nach der allgemeinen Vorschrift 4.23 bei 80°C und 0,2 - 0,05 Torr umgesetzt.

Ausb.	55 % (Petroläther, 1x umkrist.)
-100 MHz- ^{1}H-NMR- ($CDCl_3$)	Tabelle 1
IR ν/cm^{-1} (KBr.)	Tabelle 2 980 (C-C-Gerüstschwing.), 1135 (C- arom i.the plane Deform.)
MS m/e(rel.Int./%) 35°	M^+ 207(90), 206(41), 192(41), 179(100), 165(9), 152(22)

$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2/m_1$
207 179	154,79

4.4. Verbindungen zur Darstellung 11-substituierter Dibenzochinuclidine

4.4.1 9- (2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (7)

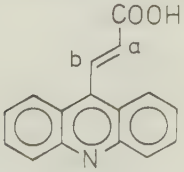


Nach Vorschrift von Bernthsen und Muhlert.[16]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)			δ / ppm	J / Hz
	A	Ha	(1)	
	B	Hb	m(1)	4,6-3,78
	C	Hb	(1)	
		H_{OH}	d(1)	6,6 $J_{OH,a}$ = 6
		Harom.	m(8)	8,6-7,42
IR ν/cm^{-1} (KBr.)	3600-3400 u. 3400-3000 (O-H in Brücken, breit) 1085 (C-O),			
MS m/e(rel.Int./%) 190°	M^+ 343(7), 341(19), 339(19), 269(3), 222(6) 204(13), 192(100), 179(3), 165(9), 152(2)			

$m_1 \rightarrow m_2$		$m^* = m_2^2/m_1$
339	222	145,38
339	192	108,74
192	165	141,79

4.4.2 9- (2- Carboxyvinyl) -acridin (13)



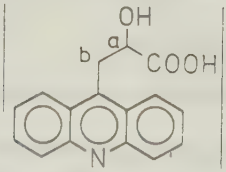
gelbe Kristalle

Durch Modifizierung der Methode von Bernthsen und Muhlert[16] in Analogie zu der Vorschrift von Mikhlina und Rubtsov[21b]:

6,82 g (0,02 mol) 9-(2-Hydroxy-3,3,3-trichlorpropyl)-acridin (7) werden in ca. 50 ml wasserfreiem Aethanol suspendiert und zu einer Lösung von 7,3 g (0,13 mol) Kaliumhydroxid in 70 ml wasserfreiem Aethanol gegeben. Bei 70 - 80°C wird 3 1/2 Stunden gerührt, wobei eine Verfärbung des Produktes von gelb über orange nach braun erfolgt. Zur Fällung des überschüssigen Kaliumhydroxids als Kaliumhydrogencarbonat wird anschließend bei 60°C Kohlendioxid eingeleitet. Nach Absaugen der anorganischen Salze und sorgfältigem Waschen des Rückstandes mit Aethanol werden die vereinigten Filtrate bis zur Trockne im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und mit Essigsäure zur Fällung gebracht. Das Hydrolyseprodukt wird mit verd. Essigsäure gewaschen, um rückgebildetes Methylacridin als Azetat herauszulösen.

Ausb.	ca. 50 % (Rohprodukt)				
Fp	unter Zers. durchgeschmolzen: 231° (DMSO)				
^{1}H-NMR ($CF_3C(OH)$)			δ/ppm	J/ Hz	
	A	Hb	d(1)	5,83	J_{ab} = 16
	X	Ha	d(1)	6,75	J_{ba} = 16
		Harom.	m(8)	8,75-7,8	
		H_{OH}(verbr.)	s(1)	14,75	
IR/cm^{-1} (KBr.)	2600-2000(O-H d. Säure in H-Brücken), 1690(C=O) 1175(C-O), 1630-15 (C=C in konjg. mit Aryl.) 970 u. 940 (H-C=C-H, trans)				
MS m/e(rel.Int./%) 90°	M$^+$ 349(33), 204(100), 192(74), 179(13), 165(11) 152(12)				

4.4.3. 9-(2-Carboxy-2-hydroxyaethyl)-acridin (12)

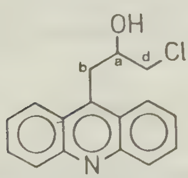


gelbe Kristalle

1,93 g (0,01 mol) 9-Methylacridin werden in Aethanol gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 1,43 g (0,0125 mol) Natrium-Glyoxylat unter Rühren 48 Stunden rückfließend erhitzt. Das Aethanol wird im Vakuum abgezogen, wobei unumgesetztes Methylacridin (2) ausfällt.
Beim Ansäuern mit verd. Essigsäure fällt die freie Säure aus. Sie wird abfiltriert und mit Aethanol gewaschen.

Ausb.	40 %
Fp	ab ca. 200° ZERS.
Summen-formel	$C_{16}H_{13}NO_3$
Mol.-Masse	267,28
Ber. % Gef. %	C 87,63 H 5,97 N 6,38 C 87,46 H 5,90 N 6,33
^{1}H-NMR (D_6-DMSO)	δ /ppm A Ha (1) 4,37 B Hb m(1) } 3,95 C Hb (1) H_{OH} (sehr breit) s(1) 5,43 Harom. m(8) 8,6-7,4
MS m/e(rel.Int./%) 35°	$M^{\cdot +}$ 267(1,2), 249(14), 204(40), 192(100, 179(12,5) 165(38),152(10) $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2/m_1$ 192 165 | 141,79

[illegible] 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (7a)



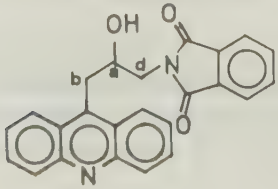
gelbe Nadeln

57,9 g (0,3 mol) 9-Methylacridin (2) und 93,6 g (1,2 mol) frisch aus dem Dimethylazetal freigesetzter Chlorazetaldehyd werden unter Rühren auf ca. 70°C erhitzt. Dabei löst sich zunächst das Methylacridin (2), wobei sich eine brau-

ne zähflüssige Masse bildet, aus der nach einiger Zeit gelbes Umsetzungsprodukt (17a) ausfällt und schließlich zu einem gelben Brei erstarrt. Nach Zusatz von 500 ml Benzol wird dann ca. 20 Stunden rückfließend erhitzt und anschließend einige Stunden in der Kälte stehengelassen. Einmaliges Umkristallisieren des mit Benzol gewaschenen Rückstandes aus Aethanol ergibt 60 % Ausbeute vom Schmelzp. 158 - 161° C.

Ausb.	60 %
Fp	161-162° (Aethanol, 2x umkrist.)
Summenformel	C_{16} H_{14} NOCl
Mol.-Masse	271,75
Ber. % Gef. %	C 70,85 H 5,17 N 5,17 Cl 12,92 C 70,58 H 5,32 N 5,08 Cl 13,08
^{1}H-NMR ([D$_6$] DMSO)	δ / ppm Ha (1) Hb m(2) → 4,5-3,5 Hd (2) H_{OH} (verbr.) s(1) 5,4 Harom. m(8) 8,67-7,4
IR ν/cm^{-1} (KBr) ($CHCl_3$)	3600-3300, 3300-3000 (O-H in H-Brücke, breit); 1300 (O-H), 1040(C-O) 3600-3540 (O-H in H-Brücke, Bande scharf), 3400-3000 (O-H in H-Brücke, breit).
MS m/e(rel.Int./%) 100°	M^+ 275(11), 271(29), 235(5), 225(10), 217(7,5) 204(10), 192(100), 179(10), 165(30), 152(6,5) m_1 → m_2 | $m^* = m_2^2/m_1$ 271 → 192 | 137,45 192 → 165 | 141,80

4.4.5. 9-(2-Hydroxy-3-phthalimido-propyl)-acridin (27)

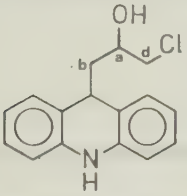


gelbe Kristalle

4,06 g (0,015 mol) 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (17 a) werden mit 3,09 g (0,0165 mol) Phthalimid-Kalium in wasserfreiem DMF unter Rühren ca. 3 Stunden bei 90°C umgesetzt. Nach Abkühlen wird der Reaktionsansatz vorsichtig auf Eiswasser gegossen und mehrere Stunden stehengelassen. Das gelbe Rohprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Aethanol mehrmals umkristallisiert.

Ausb.	ca. 50 % (1x umkrist.)
Fp	ab 200° Zers.; bei 215° unter Zers. geschmolzen
Summenformel	$C_{24}H_{18}N_2O_3$
Mol-Masse	382,40
Ber. %	C 75,38 H 4,74 N 7,33
Gef. %	C 75,52 H 4,64 N 7,12
^{1}H-NMR (DMSO)	δ/ppm: Ha (1); Hb, Hd m(2) → 4,5-3,7; H_{OH} d(2) 5,1; Harom. m(12) 8,5-7,4. J/Hz: $J_{OH,a}$ = 6,0
IR ν/cm^{-1} (KBr)	3600-3300, 3300-300(O-H in H-Brücke breit); 1710-1700 u. 1660 (C=O v. 5-Ring Imiden); 1015 (C-O); 1380 (CH_2 benachbart. Phthalimid) 720 u. 710 (C-C-Arom.Phthalimid)
MS m/e(rel.Int./%)	M$^+$ 382(12), 264(6), 222(3), 217(10), 204(15), 192(80) 179(7), 165(20), 160(100), 152(6), 133(33).
200°	$m_1 \rightarrow m_2$: 160 → 133; $m^* = m_2^2/m_1$: 110,56

4.4.6 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (29)

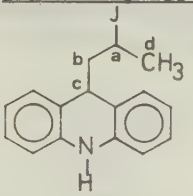


weiße Nadeln

9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridin (17 a) wird nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.1 8 Tage bei einem maximalen Druck von 2,5 at katalytisch hydriert. Wegen der sehr hohen Oxidationsempfindlichkeit von 29 erfolgt die Aufarbeitung gemäß 1 unter Argon. Das Rohprodukt wird im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und unter Licht- und Luftausschluß aufbewahrt.

Ausb.	80 %
Fp	126° - 128°
Summenformel	$C_{16}H_{16}NOCl$
Mol-Masse	273,76
Ber. % Gef. %	C 70,32 H 5,84 N 5,13 C 69,73 H 6,05 N 4,91
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ/ppm Hc (verbr.)"t"(1) Schwerp.: 4,25 A Ha (1) 3,63 B Hd m (1) C Hd (1) 3,37 X Hb m (1) Schwerp.: 1,67 Y Hb (1) H_{OH} (verbr.) s (1) 2,07 H_{NH} (verbr.) s (1) 6,1 Harom. m (8) 7,4-6,5
IR ν/cm^{-1} (KBr.)	3500 (OH in H-Brücke, schärfere Bande). 3400-3100(O-H in H-Brücke,breit), 1045(C-O), 3370 (N-H), 1285 (C-N)
($CHCl_3$)	3560 (O-H in H-Brücke, schärfere Bande), 3400-3100 (C-H in H-Brücke, breit), 3410 (N-H); 1280 (C-N)
MS m/e(rel.Int./%) 100°	M$^+$ 275(3,3), 273(11), 256(0,3), 254(1), 220(2), 218(1,3), 217(1,3), 204(2), 192(8), 180(100), 165(2), 153(3). $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2/m_1$ 273 180 | 118,68 180 152 | 128,35

4.4.7 9-(2-Jodpropyl)-acridan (32)



weiße Nadeln

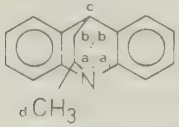
Die Jodierung von 9-(2-Hydroxy-3-Chlorpropyl)-acridan (29) zu 32 wird nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.2 durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgt unter Argon. Für analytische Zwecke wird eine azetonische Lösung unter Eiskühlung vorsichtig mit Wasser bis zur milchigen Trübung überschichtet und mehrere Stunden in der Kälte unter Licht- und Luftausschluß stehengelassen. Die gebildeten Nadeln werden abgesaugt und auf dieselbe Weise mehrmals gereinigt. Die Aufbewahrung erfolgt wie bei Verbindung 29 .

Ausb.	36 %
Fp	107 - 108° (Azeton / H_2O)
Summenformel	$C_{16}H_{16}NJ$
Mol.-Masse	349,22
Ber. % Gef. %	C 55,01 H 4,58 N 4,01 C 54,83 H 4,45 N 3,90
IR ν/cm^{-1} (KBr.)	1360 (sym. CH_3 - deform.) (Tabelle 2.)
MS m/e(rel.Int./%) 35°	M^+ 349(3), 221(2), 206(2), 204(2), 192(2), 180(100), 165(1), 152(11).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

				δ / ppm	J / Hz
	Hc	(verbr.)	"t" (1)	4,18	
A	Ha		m (1)	4,3-3,6	
X	Hd		d (3)	1,83	Jda = 6
Y	Hb		m (1)	2 -1,6	
Z	Hb		m (1)		
	H_{NH}	(verbr.)	s (1)	6,1	
	Harom.		m (8)	7,6-6,6	

4.4.8 11-Methyl-dibenzo [b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (33)

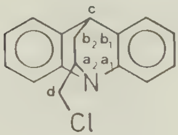


weiße Kristalle

Die Cyclisierung von 9-(2-Jodpropyl)-acridan (32) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.3 bei einer Temperatur von 70 - 80°C.

Ausb.	65 % (Rohprodukt)			
Fp	109° - 110° (Aethanol ; 2x umkrist.)			
Summenformel	$C_{16}H_{15}N$			
Mol-Masse	221,29			
Ber. % Gef. %	C 86,84 H 6,84 N 6,33 C 86,72 H 6,81 N 6,2			
-100 MHz- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)			δ / ppm	J / Hz
	Hc	"t"(1)	4,2	Jcb_1=3; Jcb_2=2,5
A	Ha	m (1)	3,38	Ja_2b=5; Ja_1b=9; Jad=7
M	Hb_1	m (1)	2,16	Jb_1c=3; Jb_1a=9; Jb_1a_2=-11,5
X	Hb_2	m (1)	1,82	Jb_2c=2,5; Jb_2a=5; Jb_2b =-11,5
	Hd	d (3)	0,99	Jda=7
	Harom.	m (8)	7,3-6,9	
IR/cm^{-1} (KBr.)	1360 (sym. CH_3 - deform.) (Tabelle 2.)			
MS m/e(rel.Int/%) 35°	M^+ 221(45), 206(27), 204(4), 192(12) 179(100), 165(2,5), 152(7)			
	$m_1 \longrightarrow m_2$		$m^* = m_2^2 / m_1$	
	221 179		144,98	

4.4.9 11-Chlormethyl-dibenzo [b e]-1aza-bicyclo [2.2.2] octadien (20)



weiße Quader

Durch Umsetzung von 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl) - acridan (29) in wasserfreiem Pyridin mit Tosylchlorid * und anschließender Cyclisierung des Rohproduktes nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.3.

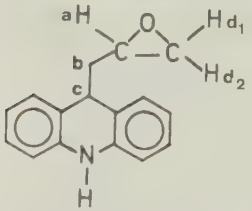
* Dieser Reaktionsschritt war nicht reproduzierbar.

Fp	120° - 121° (Azeton ; 1x umkrist.)
Summenformel	$C_{16}H_{14}NCl$
Mol.-Masse	255,75
Ber. % Gef. %	C 75,29 H 5,49 N 5,49 C 75,13 H 5,55 N 5,37
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	see below
MS m/e(rel.Int./%) 35°	M^{+} 255(15, 220(24), 206(26), 204(13), 192(7) 179(100), 165(5), 152(12).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):

			δ/ppm
X Hc		"t"(1)	4,25
M Ha		m (1)	
B Hb_1		m (1)	2,2
A Hb_2		m (1)	1,4
Ha		m (1)	3,7-2,9
Hd		(1)	
Harom.		m (8)	7,6-7

4.4.10 9-(2,3 -Epoxy)-propylacridan (35)

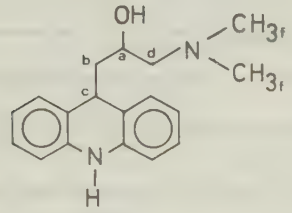


weiße Nadeln

9-(2 -Hydroxy-3 -chlor)-propylacridan (29) wird nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.3 bei 100°C und Torr 0,01 umgesetzt.

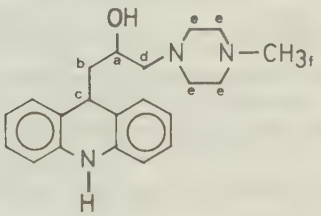
Ausb.	23 %
Fp	141 - 141,5 (Azeton, 1 x umkrist.)
Summenformel	$C_{16}H_{15}NO$
Mol.-Masse	237,29
Ber. % Gef. %	C 80,98 H 6,37 N 5,90 C 80,79 H 6,30 N 5,78
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	Hc "t"(1) δ / ppm 4,23 J / Hz Jcb= 7 A Ha$_1$ m (1) B Hd$_1$ m (1) → 3,1-2,5 C Hd$_2$ m (1) 2,3-2,1 Hb t (2) 1,78 Jbc=Jba= 7 H_{NH} (verbr.) s (1) 6,2 Harom. m (8) 7,4-6,6
IR ν /cm^{-1} (KBr.)	3295 (N-H); 1300 u. 1280 (C-N u. C-O-Epoxid, sym.); 820 (C-O-Epoxid asym.)
MS m/e(rel.Int./%) 75°	M^+ 237(9), 220(1,5), 206(8), 204(4), 180(100), 152(13), 43(7) $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2/m_1$ 237 → 180 | 136,71 180 → 152 | 128,35

4.4.11 9-(2-Hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-acridan (23 b)
9-(2-Hydroxy-3-N Methylpiperazinopropyl)-acridan (23 a)



A 23a

weiße Nadeln



B 23b

(A): 2,73 g (0,01 mol) 9-(2-Hydroxy-3-chlorpropyl)-acridan (29) werden nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.4 mit 1 ml N-Methylpiperazin in 30 ml Butanol und 1,65 g (0,011 mol) Natriumjodid fünf Stunden unter Rühren bei 100°C sowie Licht- und Sauerstoffausschluß umgesetzt. Wegen der Oxidationsempfindlichkeit der Acridane wird bei der Aufarbeitung auf ein Ausschütteln mit Chloroform / Wasser verzichtet; stattdessen wird der größte Teil der anorganischen Bestandteile durch Abfiltrieren entfernt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit argongesättigtem Azeton aufgenommen. Die anorganischen Salze gehen beim anschließenden vorsichtigen Versetzen mit argongesättigtem Wasser unter Kühlung in Lösung. Nach mehreren Stunden kristallisiert der Aminoalkohol (23a) in Form weißer Nadeln aus. Er wird im Vakuum über Phosphor-pentoxid getrocknet.

(B): Zur Darstellung von 9-(2 -Hydroxy-3 -dimethylamino)-propylacridan (23 b) wird die obige Vorschrift wie folgt modifiziert:
2,73 g (0,01 mol) 29 werden in 54 ml Butanol gelöst, mit Argon gesättigt und anschließend werden unter Eiskühlung 2,7g (0,06mol)Dimethylamingas eingeleitet, so daß eine 5%ige Aminlösung entsteht. Nach Zugabe der entsprechenden Menge Kaliumcarbonat und Natriumjodid wird im Autoklaven 5 Stunden bei 100°C unter Rühren umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter A beschrieben.

	(1)	(2)
A. St.	ca. 80 % (Azeton/H_2O, 1x)	ca. 53 % (Rohprodukt)
Fp	178°	138°- [illegible]40°
Summenformel	C_{21} H_{27} N_3 O	C_{18} H_{22} N_2 O
Mol.-Masse	C 74,74, H 8,07, N [illegible]2,45 C 74,33, H 8,03, N 12,35	C [illegible]6,56, H 7,85, N [illegible],[illegible] C 75,96, H 7,73, N 9,[illegible]5

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) — δ / ppm

	(A)			(B)	(A)	(B)
Hc	"t"	(1)		≙	Schwerp.: 4,3	≙
Ha	m	(1)		≙	Schwerp.: 3,58	3,55
He		(8)		–		
Hd	m	(1)	→	m	→ 2,73-2	Schwerp. [illegible]
Hd		(1)				
Ht	s	(1)		≙	2,25	2,15
Hb	m	(2)		≙	Schwerp.:1,52	Schwerp.: [illegible]
H_{OH}	s	(1)		≙	3	≙
H_{NH}	s	(1)		≙	6,1	≙
Harom	m	(8)		≙	7,5-6,6	≙

	(1)	(2)
IR ν/cm^{-1} (KBr)	3600-3100 (O-H in H-Brücke, breit); 3290 (N-H); 2810u.2780(C-H v. N-CH_2; N-CH_3)	3600-3100 (O-H in H-Brücke, breit); 2820 u. 2780 (C-H v. N$(CH_3)_2$)
($CHCl_3$)	3600 - 3100 (O-H in H - Brücke, breit)	3600 - 3100 (O-H in H - Brücke, breit)
MS m/e(rel.Int./%)	M^{+} 3[illegible]([illegible]), 2[illegible]6([illegible]), [illegible], [illegible], 2[illegible]4([illegible],[illegible]), [illegible], 152([illegible]), [illegible]([illegible]8), [illegible]([illegible]), [illegible](80), 4[illegible](1,[illegible])	M^{+} 282(22), 267(0,4), 23[illegible](0,4), 236(1,2), 219(1,2), 206(1,[illegible]), 204(1,2), 180(100), 152(1,4), 58(90), 30(0,8)

(A: 250°, B: [illegible]00°)

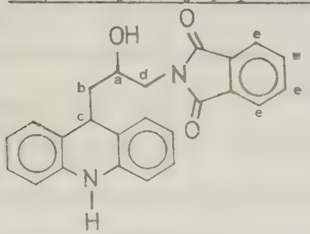
Verbindung (1):

m_1	→ m_2	$m^* = m_2^2/m_1$
[illegible]80	15[illegible]	[illegible]8,35
1[illegible]3	70	43,36
70	4[illegible]	25,[illegible]0

Verbindung (2):

m_1	→ m_2	$m^* = m_2^2/m_1$
282	180	114,89
180	152	128,35
58	30	15,59

4.4.12 9-(2 -Hydroxy-3 phthalimido)-propylacridan (28)



weiße Nadeln

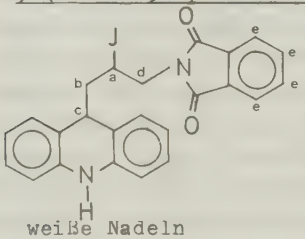
11 g (0,043 mol) 9-(2 -Hydroxy-3 -chlor)-propylacridan (29) werden mit 9,2 g (0,049mol) Phthalimid-Kalium in 100 ml wasserfreiem DMF entsprechend der Vorschrift 4.4.5 unter Stickstoff und unter Lichtausschluß umgesetzt. Nach Abkühlen des Ansatzes wird dieser mit Argon gesättigt und unter Eiskühlung das Umsetzungsprodukt 28 mit argon-gesättigtem Eiswasser zur Fällung gebracht. Der Niederschlag wird gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphor-pentoxid getrocknet.

Ausb.	[illegible]
Fp.	[illegible]° - 13[illegible]°
Summenformel	$C_{24}H_{20}O_3N_2$
Mol.-Masse	384,42
ber. % gef. %	C 74,98 H 5,24 N 7,29 C 74,62 H 5,10 N 7,12
^1H - NMR ([D_6] DMSO)	δ/ ppm Hc "t"(1) Schwerp.: 4,15 A Ha (1) B Hd ⟶ m (1) ⟶ 3,85-3,15 C Hd (1) X Hb ⟶ m (1) ⟶ Schwerp.: 1,5 Y Hb (1) H_{OH} d (1) 5,03 H_{NH} verbr. s (1) 8,75 Harom. m (8) 7,4 - 6,5 Harom.e s (4) 7,85
IR ν/cm^{-1} (KBr)	3500 - 3450 (O-H in H-Brücke, schärfere Bande) 3300 (O-H in H-Brücke); 1665 u. 1595 (C= O 5-Ring Imid); 1015 (C-O); 3370 (N-H); 1300 (C-N); 1380 (CH_2 benachbart. Phthalimid); 715 (C-C-Arom. Phthalimid).

MS m/e(rel.Int./%) 150°	M^+ 384(18), 366(7), 237(22), 220(2,2) 218(6), 217(7), 206(20), 204(11), 192(33), 180(100), 165(7), 152(36)

m_1	m_2	$m^* = m_2^2/m_1$
384	180	84,38
384	366	348,84
237	180	136,71
180	152	128,35

4.4.13 9-(2 -Jod-3 -phthalimido)-propylacridin (37)



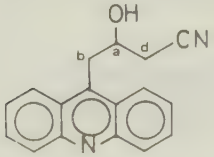
weiße Nadeln

Die Darstellung von 9-(2 -Jod-3 - phthalimido)-propylacridan (37) aus 28 wurde durch Modifizierung der allgemeinen Vorschrift 4.22 durchgeführt:
11,52 g (0,03 mol) 28 werden, mit 7,2 g (0,24 mol) Phosphor feinst verrieben, zu 10,2 ml (0,54 mol) Jodwasserstoffsäure (68%) gegeben. Die Umsetzung ist unter Rühren nach 10 Stunden bei 110°C abgeschlossen. Die Aufarbeitung wird unter Argon durchgeführt. Für analytische Zwecke erfolgt Reinigung wie für Verbindung 32 beschrieben.

Ausb.	41 %				
Fp	170° - 171°				
Summenformel	$C_{24}H_{19}N_2O_2J$				
Mol.-Masse	494,34				
Ber. % Gef. %	C 58,31 H 3,87 N 5,67 C 58,61 H 4,03 N 5,56				
^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + 2 Tr. DMSO)				δ/ ppm	
	Hc	"t"	(1)	Schwerp.: 4,2	
A	Ha		(1)		
B	Hd	m	(1)	→	4,5 - 3,5
C	Hd		(1)		
X	Hb	m	(1)	→ Schwerp.: 2	
Y	Hb		(1)		
	Harom.	m	(8)		7,4-6,5
	Harom. angesp.s		(4)	Schwerp.: 7,2	

IR ν/cm^{-1} (KBr)	3370 (H-H), 1305 (C-N), 1765 u. 1700 (C=O,5 Ring-Imid), 1380 (CH_2 benachbart. Phthalimid), 715 (C-C-Arom. Phthalimid).
MS m/e(rel.Int./%) 150°	M^+ 494(8), 366(27), 218(16), 217(14), 206(39), 204(20), 180(100), 160(34), 152(32).

4.4.14 9-(2 -Hydroxy-3-cyano)-propylacridin (39)



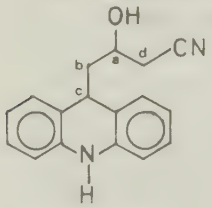
gelbe Nadeln

1,35 g (0,005 mol) 9-(2 -Hydroxy-3 -chlor)-propylacridin (17a) werden mit 300 mg (0,006 mol) Natriumcyanid in 50 ml DMSO unter Rühren 3 Stunden zwischen 90 und 100°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz vorsichtig auf eine größere Menge Eiswasser gegossen. 9-(2 -Hydroxy-3 -cyano)-propylacridin (39) fällt langsam amorph aus. Der Niederschlag wird gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aethanol umkristallisiert.

Ausb.	50 % (Rohprodukt)
Fp	ab 145° Zers.; 154° Unter Zers. durchgeschmolzen
Summenformel	$C_{17}H_{14}N_2O$
Mol.-Masse	262,30
Anal. ber. / gef.	C 77,84 H 5,38 N 10,68 C 77,62 H 5,30 N 10,48
^{1}H-NMR (δ_6-DMSO)	A Ha (1) B Hb > m (1) → 4,5 - 3,5 C Hb (1) X Hd m (1) 2,94 Y Hd m (1) 2,86 H_{OH} d (1) 5,58 $J_{OH,a}$ = 6 Harom. m (8) 8,7 - 7,4

IR ν/cm^{-1} (KBr)	3600 - 3300; 3300-3000 (O-H in H-Brücke, breit) 1340 (O-H), 1060 (C-O), 2245 (C≡ N)
MS m/e(rel.Int./%) 100°	$M^{\cdot+}$ 262(24), 244(3), 219(69), 204(21), 192(100), 179(69), 165(31), 152(14).

4.4.15 9-(2 -Hydroxy-3- cyano)-propylacridan (40)



Weiße Nadeln

Die katalytische Hydrierung von 39 zu 40 erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.1, die Aufarbeitung wie für Verbindung 29 .
Eine vollständige Wasserstoffaufnahme ist nach 3 - 4 Tagen erreicht.

Ausb.	ca. 70 %
Fp	ab 180° Zers.; 185° unter Zers. durchgeschmolzen
Summenformel	$C_{17}H_{16}H_2O$
Mol.-Masse	264,31
Ber. % Gef. %	C 77,25 H 6,10 N 10,60 C 77,40 H 6,16 N 10,43
^{1}H-NMR ([D_6] DMSO)	

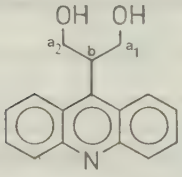
			δ/ ppm	J / Hz
	Hc	"t"(1)	4,15	
A	Ha	m (1)	3,9 - 3,2	
L	Hd	m (1)		
M	Hd			
X	Hb	m (1)	1,55	
Y	Hb			
	H_{OH}	d (1)	5,38	$J_{OH,a}$ = 6
	H_{NH}	s (1)	8,75	
	Harom.	m (8)	7,5 -6,6	

IR ν/cm^{-1} (KBr)	3600-3400, 3400-3300 (O-H in H-Brücke, breit), 1070 (C-O) 3370 (N-H), 1290 (C-N), 2245 (C ≡ N)
MS m/e(rel.Int./%) 125°	M^+ 264(39), 245(13), 220(2), 217(1,5), 204(11), 192(18), 180(100),165(9), 152(47)

$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2 / m_1$
264 180	122,73
180 152	128,36

4.5 Verbindungen zur Darstellung 12-basisch substituierter Dibenzochinuclidine

4.5.1 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxyaethyl)-acridin (43)



gelbe Nadeln

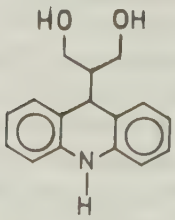
Zur Darstellung von 43 wurde die von Homberger und Jensen [10] beschriebene Vorschrift folgendermaßen modifiziert:

80 g (0,415 mol) 9-Methylacridin (2) werden mit 160 ml wässriger Formaldehydlösung (38%) ca. 20 Stunden bei 80 bis maximal 95°C unter Rühren zur Reaktion gebracht. Beim anschließenden Stehenlassen in der Kälte setzt sich ein bräunlicher Rückstand ab, welcher sorgfältig mit Wasser gewaschen wird. Zur Abtrennung von Polymerisationsprodukten wird das Rohprodukt in einer Mischung von 400 ml konz. HCl und 3600 ml H_2O gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration werden die Umsetzungsprodukte unter Eiskühlung langsam mit verd. Ammoniaklösung (200 ml konz. Ammoniakwasser in 1000 ml Eiswasser) ausgefällt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur einige Tage gerührt, der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit

Wasser gewaschen, in Azeton gelöst und wiederum einige Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei 9 - (1-Hydroxymethyl-2 - hydroxyaethyl) - acridin (43) allmählich ausfällt. Der Schmelzpunkt liegt zwischen ca. 186 - 192°C. Einmaliges Umkristallisieren aus Aethanol führt zu einem Schmelzpunkt von 195 - 196°C.
Die azetonische Mutterlauge wird eingeengt und der Rückstand, welcher hauptsächlich 9 - (2 -Hydroxy)aethylacridin (3) sowie eine kleine Menge 9-(1 -Hydroxymethyl-2 -hydroxy)-aethylacridin (43) enthält, nochmals mit 20 % Formaldehyd-lösung nach der Vorschrift zur Darstellung von Verbindung 3 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Ausb.	ca. 35 %
Fp	195° - 196°, Lit.[8] : 194°
^{1}H-NMR ([D$_6$] DMSO)	δ/ ppm | J / Hz Ha$_1$ (2) Ha$_2$ > m (2) → 4,8 - 3,8 Hb (1) H_{OH} t (2) 4,85 | $J_{OH,a}$ = 6 Harom. m (8) 8,8-7,4
IR ν/cm^{-1} (KBr)	3600-3300, 3300-3000 (O-H in H-Brücke, breit), 1010 (C-O)
MS M/e(rel.Int./%) 140°	M$^+$ 253(56), 234(0,6), 222(7), 205(100), 204(93), 192(19), 179(19), 165(6), 152(6), $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2 / m_1$ 253 205 | 166,11

4.5.2 9 - (1-Hydroxymethyl-2-hydroxyaethyl)-acridan (45)



weiße Nadeln

Durch katalytische Hydrierung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.2.1 lassen sich 15g (0,052 mol) 9 - (1-Hydroxymethyl-2-hydroxyaethyl) - acridin (44) zu 45 umsetzen. Die Wasserstoffaufnahme (bei maximal 3 at) ist nach 3 Tagen abgeschlossen.
Nach Abtrennung des Katalysators wird die aethanol. Lösung nicht weiter eingeengt, sondern nach Sättigung mit Argon unter Kühlung mit argongesättigtem Wasser überschichtet und zur Kristallisation mehrere Stunden in den Kühlschrank gestellt.
Umkristallisation sollte vermieden werden. Es wird im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausb.	80 %
Fp.	150° - 152°
Summenformel	$C_{16}H_{17}NO_2$
Mol.-Masse	255,32
Ber. % **Gef. %**	C 75,25 H 6,71 N 5,49 C 74,65 H 6,67 N 5,32

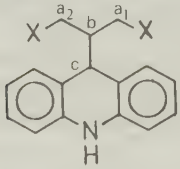
^{1}H-NMR ([D$_6$] DMSO)

				δ / ppm	J / Hz
	Hc		d(1)	4,23	J_{cb} = 7
AB	Ha_1		(2)		
AB	Ha_2	→	m(2)	→ 3,4-3	
X	Hb		m(1)	2,1-4	
	H_{OH}		t(2)	4,25	
	H_{NH}	(verbr.)	s(1)	8,6	
	Harom.		m(8)	7,5-6,5	

IR ν/cm^{-1} (KBr)	3625(O-H frei); 3500-3100 (O-H in H-Brücke,breit) 1020-1010 (C-O); 3370 (N-H), 1285 (C-N)
MS m/e(rel.Int/%) 120°	M^+ 255(15), 237(0,5), 236(0,5), 218(13), 206(5), 204(5), 180(100), 152(20),

$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2 / m_1$
255 180	127,06

4.5.3 9-(1- Halogenmethyl-2-halogen)-aethylacridan (45)



45a: x = J (A)
45b: x = Br(B)

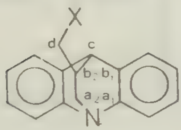
Weiße Nadeln

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.2..
25,5 g (0,1 mol) 9-(1-Hydroxymethyl-2-hydroxy)-aethylacridan (44) werden mit 25,5 g (0,85 mol)rotem Phosphor fein verrieben,zu 25,5 ml Jodwasserstoffsäure (68 %) - bzw. Bromwasserstoffsäure (63) - gegeben und unter Rühren 10 Stunden bei 95 - 98°C ungesetzt. Die Aufarbeitung wird,wie für Verbindung 32 beschrieben, durchgeführt.

	(A)	(B)
Ausb.	84 % (Rohprodukt)	35 % (Rohprodukt)
Fp	129° - 130°	112° - 144°
Summenformel	$C_{16}H_{15}NJ_2$	$C_{16}H_{15}NBr_2$
Mol.-Masse	475,12	381,14
Ber. % Gef. %	C 40,42, H3,16, N2,95 C 40,51, H318, N2,97	C 50,42 H3,96 N3,67 C 50,62 H4,08 N3,82
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (A)	Hc d(1) δ/ppm 4,2 J / Hz J_{cb} = 7 AB Ha$_1$ (2) AB Ha$_2$ → m(2) → 3,5-2,8 X Hb m(1) 1,9-1,9 H_{NH} (verbr.)s(1) 6,1 Harom. m(8) 6,5-7,5	
IR ν /cm^{-1} (KBr)	3370 (N - H) 1290 (C - N)	

MS m/e(rel./Int./%)	$M^{+\cdot}$ 475(3), 221(43), 220(82), 205(26), 204(36), 192(25), 191(34), 180(100), 165(24), 152(45),		$M^{+\cdot}$ 383(0,7), 381(1,7), 300(2 298(1,7), 220(80), 218(33), 206(22), 205(28), 204(43) 192(53), 180(100), 165(23), 152(27)	
85° 110°	$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2 / m_1$	$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2 / m_1$
	475 180 180 152	68,21 128,36	180 152	128,36

4.5.4 12-Halogenmethyl-dibenzo - [b e]-1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (46)



46a: x = J (A)
46b: x = Br (B)

Weiße Quader

46a und 46b wurden nach der allgemeinen Vorschrift 4.2.3 aus 9-(1-Halogenmethyl-2-halogen)-aethylacridan (46) dargestellt. 46 a sublimiert bei 100-105°C und 0,2 - 0,05 Torr, 46 b bei 90°C und 0,2 - 0,05 Torr aus dem Reaktionsgemisch.

	(A)	(B)
[illegible]	68 % (Azeton, 1x umkrist.)	[illegible] (Azeton, 1x umkrist.)
[illegible]	146°-147° (Azeton, 2x umkrist.)	112°-114° (Azeton, mehrmals umkrist.)
Summenformel	$C_{16}H_{14}NJ$	$C_{16}H_{14}NBr$
[illegible].-Masse	34[illegible],21	300,21
Ber. % Gef. %	C [illegible] H4,03 N4,03 C 55,27 H4,12 N3,96	C64,01 H4,70 N4,66 C64,07 H4,65 N4,64

(I)

^{1}H-NMR -100MHz-* (CHCl$_3$)

			δ /ppm A	δ /ppm B	J / Hz A	J / Hz B
A	Hc	d(1)	4,41	4,42	H_{cb} = ?	
K	Ha_1	m(1)	3,5-3,2			
L	Ha_2	(1)				
M	Hb	m(1) →	3,1-2,1	→ 3,7-2,3		
N	Hd	(1)				
O	Hd	(1)				
	Harom	m(8)	7,5-7	7,6-7		

(II)** 100 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CF_3 COOD)

	Hc	s(1)	4,81	
	Ha_1	m(1)	4,2-3,9	Ja1b=9; Ja1a2= -11
	Ha_2	m(1)	3,55-3,25	Ja2b=4; Ja1a2= -11
	Hb, Hd	m(1)(2) →	3,1-2,7	
	Harom.	m(8)	8 - 7,2	

IR ν/cm^{-1} (KBr)

Tabelle 2,
1445 (CH_2); 980 (C-C Schwing. d. Cycl.)
1165 (C-H-Arom.) | 1150 (C-H-Arom.)

MS m/e(rel./Int./%)

M$^+$ 347(0,1), 220(100), 218(11), 205(7), 204(11), 192(16) 179(27), 165(7) 152(4)

M$^+$ 301(0,1), 299(0,1), 220(100), 218(8), 205(6), 204(9), 192(16), 179(25), 165(6), 152(6)

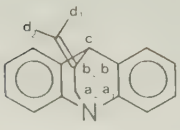
A/E: 80°

m_1 → m_2	$m^* = m_2^2/m_1$
220 → 192	167,56
220 → 179	145,64

m_1 → m_2	$m^* = m_2^2/m_1$
220 → 179	145,64

* B 60 MHz
** nur A

4.5.5 12-Methyl iden-dibenzo [b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (47)



weiße Nadeln

(A:) 12-Methyliden - dibenzo[b,e]-1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (47)wurde als Nebenprodukt bei den Umsetzungen von 12-Jodmethyl-dibenzo[b,e] -1-aza- bicyclo [2.2.2] octadien (33) und 12-Cyanomethyl -dibenzo [b,e] 1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (56) gewonnen. Gleichfalls bildete es sich bei dem Ringschluß von 9-(1 -Halogenmethyl-2 - halogen)-aethylacridan (45) zu 12-Halogenmethyl-dibenzo [b,e] -1-aza-bicyclo [2.2.2]octadien(46).Es wird durch fraktionierte Kristallisation aus den jeweiligen azetonischen bzw. aethanolischen Mutterlaugen isoliert.

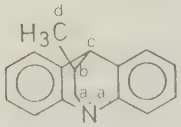
(B:) Direkte Methode zur Darstellung von 47 :

347 mg (0,001 mol) 12-Jodmethyl-dibenzo [b,e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (46) werden in 20 ml Aethanol gelöst, mit 560 mg (0,01 mol) pulverisiertem Kaliumhydroxid versetzt und einige Stunden unter Rühren im Autoklaven bei 110 - 120°C umgesetzt.
Das Aethanol wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Aether / Wasser mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten Aetherauszüge über Natriumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Aethers im Vakuum aus Aethanol umkristallisiert.

Ausb.	B : ca. 70 %		
Fp.	110° - 112°		
Summenformel	$C_{16}H_{13}N$		
Mol.-Masse	219,29		
Ber. % Gef. %	C 87,64 H 5,98 N 6,39 C 87,80 H 6,07 N 6,30		
^1H - NMR - 100 MHz - ($CDCl_3$)		δ /ppm	J / Hz
	Hc t(1)	5,09	$Jcd_1 = Jcd_2 = 0$; $Jca_{1,2} = 2,5$
	Hd_2 s(1)	4,7	$Jd_2c = Jd_2d_1 = Jd_2a_{1,2} = 0$
	Hd_1 t(1)	4,68	$Jd_1c = Jd_1d_2 = 0$; $Jd_1a_{1,2} = 2,5$
	$Ha_{1,2}$ t(2)	3,69	$Ja_{1,2}d_2 = 0$; $Ja_{1,2}d_1 = Ja_{1,2}c = 2,5$
	Harom. m(8)	7,6-7	
IR ν/cm^{-1} (KBr)	2930 u. 2910 (CH_2); 1440 (CH_2); 1130 (C-H-Arom.) 965 (C-C-Schwing. des Cyclus), 856 (C-H v. C = CH_2)		

MS m/e(rel.Int./%) 55°	M^+ 219(92), 218(73), 204(12), 191(8), 189(9), 179(100), 165(7), 152(12). $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2 / m_1$ 219 179 | 146,31 179 152 | 129,07

4.5.6 12-Methyl-dibenzo [b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (49)



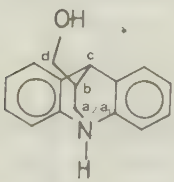
weiße Quader

438 mg (0,002 mol) 12-Methyliden - dibenzo [b,e] 1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (47) werden in 10 ml wasserfreiem Aethanol gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Es wird bei einem Anfangsdruck von ca. 70 at und einer Temperatur von 100°C eine halbe Stunde hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator läßt man 49 aus der aethanolischen Lösung auskristallisieren.

Ausb.	ca. [illegible]° (Rohprodukt)
Fp.	[illegible]° - 115° (Aethanol, 1 x umkrist.)
Summenformel	$C_{15}H_{17}N$
Mol.-Masse	211,30
Ber. Gef. %	C 85,34 H 8,12 N 6,64 C 85,[illegible] H 8,[illegible] N 6,[illegible]
H-NMR - 90MHz- ($CDCl_3$)	δ/ppm | J / Hz Hc d(1) 2,[illegible] | Jcb= 2,5 X Ha1 q(1) 2,[illegible] | Ja_1b=8,5; Ja_1a_2= -12 B Ha2 / A Hb2 m(1) (1) → 2,58-2 | Ja_2b=5, Ja_2a_1 = -12 Hd d(3) 0,8 | Jdb=7 Harom. m(8) 7 - [illegible]

IR ν/cm^{-1} (KBr)	s. Verb. (33)
MS m/e(rel.Int./%) 35°	M$^{+\cdot}$ 221(53), 206(40), 204(9), 194(9), 179(100), 165(7), 152(17) $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2 / m_1$ 221 194 | 170,30 221 179 | 144,98 206 179 | 155,54

4.5.7 <u>12-Hydroxymethyl-dibenzo [b e]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octadien (55)</u>



weiße Quader

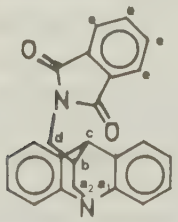
12-Jodmethyl-dibenzo[b e] - 1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (46 a) wird mit Natriumnitrit in DMF unter Rühren bei 90 - 95 °C umgesetzt.*
Die abgekühlte DMF-Lösung wird auf Eiswasser gegossen und über Nacht stehengelassen. Anschließend wird der Rückstand gut mit Wasser gewaschen und aus Aethanol umkristallisiert.

*Die Reaktion war nicht reproduzierbar.

F[illegible]	[illegible]
[illegible]mmenformel	[illegible] NO
Mo[illegible]-[illegible]sse	[illegible]
[illegible]	C 80,98 H 6,37 N 5,90 C 80,86 H 6,28 N 5,85

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)			δ/ppm	J / Hz
	Hc	d(1)	4,42	Jcb= 2
	Hd, Ha_1	m(2)(1)	3,55-2,85	
	Ha_2, Hb	m(1)(1)	2,7 -2	
	H_{OH}	s(1)	2,45	
	Harom.	m(8)	7,5-6,9	
MS m/e(rel.Int./%) 100°	M^+ 237(32), 220(12), 218(8), 206(100), 204(21), 192(7), 179(71), 165(8), 152(23)			
	$m_1 \rightarrow m_2$		$m^* = m_2^2 / m_1$	
	206 179		155,54	

4.5.8 12-Phthalimidomethyl-dibenzo [b e] -1-aza-bicyclo[2.2.2] octadien (54)

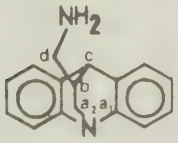


weiße Quader

3,47 g (0,01 mol) 12-Jodmethyl-dibenzo[b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2]octadien (46 a) wurden mit 2,3 g (0,0125 mol) Phthalimid-Kalium ca. 48 Stunden bei 120°C in wasserfreiem DMF unter Rühren umgesetzt. Nach Abkühlen wird der Reaktionsansatz auf Eis gegossen und einige Stunden stehengelassen. Das Rohprodukt wird abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Aethanol erhält man die Verbindung 34 vom Schmp. 200 - 205°C. 12-Phthalimido - dibenzo [b e]-chinuclidin sublimiert nicht.

Ausb.	ca. 50 % (Aethanol, 1x umkrist.)
Fp.	210° - 211° (mehrmaliges Umkrist.)
Summenformel	$C_{24}H_{18}N_2O_2$
Ber. % Gef. %	C 78,67 H 4,95 N 7,65 C 78,69 H 5,06 N 7,62
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	Hc d(1) 4,25 — Jcb= 2 Hd Ha$_1$ > m(2)(1) → 3,75-3,25 Ha$_2$ > m(1) Hb (1) → 3 - 2,5 Harom. ≡ (8) Harom.e (4) → 8,17-7
IR ν/cm^{-1} (KBr)	2925 u.2910 (CH_2), 1445 (CH_2), 1380 (CH_2 benachbart. Phthalim), 745 (C-H-Arom, 1,2 disubst.); 700 (C-C-Arom. Phthalimid), 1750 u. 1690 (C=O v. 5 Ring Imid)
MS m/e(rel.Int./%) 150°	M^+ 366(28), 219(2), 217(5), 206(100), 204(10) 192(3), 191 (,25), 179(28), 165(3), 152(3) $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2 / m_1$ 366 206 | 115,95 206 179 | 155,54 179 152 | 129,00

4.5.9 12-Aminomethyl-dibenzo[b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (51)



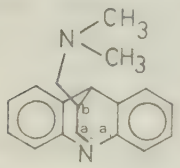
weiße Nadeln

3,66 g (0,01 mol) 12-Phthalimidomethyl-dibenzo [b e] -1-aza-biyclo[2.2.2] octadien (54) werden in ca. 60 ml Aethanol suspendiert, mit 10 ml Hydrazinhydrat versetzt und unter Rühren 3 Stunden rückfließend erhitzt. Beim Abkühlen bildet sich eine gelartige Masse, die nach Ansäuern

mit konz. Salzsäure (pH 1-2) und Rühren unter leichtem Erwärmen in Lösung geht. Der nach dem Erkalten ausfallende weiße Niederschlag des Phthalsäurehydrazids wird von der Lösung abgetrennt und letztere im Vakuum eingeengt. Zur quantitativen Abtrennung des Hydrazids wird das Konzentrat mehrere Stunden in der Kälte aufbewahrt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und das Filtrat mit Natronlauge auf pH 12 - 14 gebracht. Aus der stark getrübten Lösung fallen, nach mehreren Stunden Stehen in der Kälte, weiße hygroskopische Nadeln von 51 aus. Sie werden abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Mutterlauge wird mit Natriumchlorid gesättigt, mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroformextrakte nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum bis zur Trockne eingeengt, wobei 51 als reines Öl zurückbleibt. 51 muß unter Licht- und Luftausschluß aufbewahrt werden.

Ausb.	80 %
Fp.	128° - 130° (weiße Nadeln aus H_2O krist.)
Summenformel	$C_{16}H_{16}N_2$
Mol.-Masse	236,32
Ber. % Gef. %	C 81,32 H 6,83 N 11,86 C 81,14 H 6,82 N 11,79
^{1}H-NMR - 100 MHz - ($CDCl_3$)	δ /ppm | J / Hz Hc d(1) 4,3 | Jcb = 2 Ha_1 q(1) 3,19 | Ja_1b=8,5; Ja_1a_2= -12 Ha_2 (1) Hb, Hd m(1), (2) → 2,7-1,9 H_{NH_2}(verbr) s(2) 1,14 Harom. m(8) 7,6-6,8
IR ν/cm^{-1} (KBr)	2930 u.2910 - 40 (CH_2), 1460 (CH_2) 3290 u.3370 (NH_2), 1150-60 (C-N) (Tabelle 2)
MS m/e(rel.Int./%) 100°	M^+ 236(10), 220(9), 218(10), 206(100), 204(17), 180(72), 179(76), 165(9), 152(16), $m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2 / m_1$ 206 176 | 155,54

4.5.10 12-Dimethylaminomethyl-dibenzo [b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (53)



weiße Kristalle

(A): 0,5 g (0,0016 mol) 12-Jodmethyl - dibenzo [b e]- 1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (46 a) werden in 75 ml n-Butanol gelöst, 10 ml (0,138 mol) Dimethylamin unter Eiskühlung eingeleitet, und nach Zusatz von 252 mg (0,0018 mol) wasserfreiem pulverisiertem Kaliumcarbonat wird der Ansatz im Autoklaven bei 120°C ca. 20 Stunden gerührt.

Der erkaltete Reaktionsansatz wird im Vakuum bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Chloroform / Wasser extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat werden diese im Vakuum eingeengt. Die konzentrierte Lösung wird säulenchromatographisch aufgetrennt.
(Säule : 2 x 20 cm ; 15g Silicagel / Hexan ;
Elution mit Chloroform).

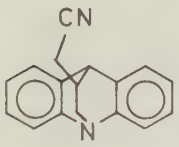
Die einzelnen Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch untersucht (Fließmittel: $CHCl_3$ / MeOH (5 : 1)).
Nach Isolierung von 12-Methyliden-dibenzo-chinuclidin (47) kann 12-Dimethylaminomethyl-dibenzo [b,e] 1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (53) in reiner Form als Öl gewonnen werden. Sublimation bei 155 °C und 0,05 Torr führt zu weißen Kristallen.

(B): 472mg (0,002 mol) 12-Aminomethyl-dibenzo [b,e] - 1-aza-bicyclo[2.2.2] octadien (51) werden in 400 mg (0,01 mol) konz. Ameisensäure gelöst und 430 mg (0,0044 mol) einer 35%igen wässrigen Formaldehydlösung zugegeben. Nach 5 Stunden Rühren bei ca. 90 ° C wird mit 250 mg konz. Salzsäure versetzt, im Vakuum die überschüssige Säure sowie der Formal-

dehyd abgezogen und der in etwas Wasser aufgenommene Rückstand mit 25 % wässriger Natronlauge alkalisch gemacht (pH 14). Hiernach wird mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. 53 wird als farbloses Öl isoliert.

	Ⓐ	Ⓑ
Ausb.	ca. 30 %	ca. 80 %
Fp.	95°	Öl
Summenformel	$C_{18}H_{20}N_2$	
Mol.-Masse	264,37	
Ber. % Gef. %	C 81,78 H 7,63 N 10,60 C 81,72 H 7,59 N 10,55	
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) - 100 MHz -	δ/ppm ; J / Hz Hc d(1) 4,3 ; J_{cb} = 2 Ha_1 q(1) 3,32 ; J_{a_1b} = [illegible]; $J_{a_1a_2}$ = – Ha_2 (1), Hb m(1) → [illegible] Hd m(2) [illegible] H_{NCH_3} [illegible] Harom. [illegible]	
IR ν/cm^{-1} (KBr)	2930 u. 2960 u. 2860 (CH_2) 1460 (CH_2) 2810 u. 2770 (C-H v. $N(CH_3)_2$) (u. Tabelle 2)	
MS m/e(rel.Int/%) 35°	$M^{+\cdot}$ 264(57), 249(8), 220(57), 218(26), 206(34), 204(37), 193(41), 179(66), 165(18), 152(26), 58(100), 30(34). $m_1 \rightarrow m_2$; m_2^2 / m_1 264 220 ; 183,33 58 30 ; 15,52	

4.5.11 12-Cyanomethyl-dibenzo[b,e] - 1-aza-bicyclo [2.2.2]octadien (56)



weiße Quader

6,94 g (0,02 mol) 12-Jodmethyl-dibenzo[b e]-1-aza-bicyclo [2.2.2]octadien (46 a) werden in ca. 50 ml DMSO gelöst, 1,39 g (0,022 mol) Natriumcyanid zugesetzt und bei 120 °C ca. 24 Stunden unter Rühren umgesetzt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wird auf viel Eis gegeben und mehrere Stunden stehengelassen. Nach Absaugen des amorphen Niederschlages und sorgfältigem Waschen mit Wasser wird dieser aus Aethanol umkristallisiert.

Ausb.	90 % (Rohprodukt)
Fp.	138° (Aethanol, mehrmals umkrist.)
Summenformel	$C_{17}H_{14}N_2$
Mol.-Masse	246,30
ber. % gef. %	C 82,90 H 5,72 N 11,37 C 82,57 H 5,76 N 11,26

H-NMR - 100 MHz - ($CDCl_3$)

			δ /ppm	J / Hz
	Hc	d(1)	4,3	Jcb = 2
X	Ha_1	q(1)	3,4	Ja_1b=9; Ja_1a_2=-14
D	Ha_2	(1)		
C	Hb	m(1)	2,7-2,4	
B	Hd	m(1)	2,3-1,7	
A	Hd	m(1)		
	Harom.	m(8)	7,5-7	

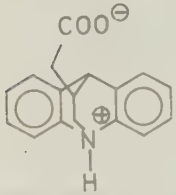
IR ν /cm^{-1} (KBr) 2955 u. 2925 u. 2860 (CH, CH_2); 1440 (CH_2)
1140 (C-H-Arom.); 2235 (C≡N)

MS m/e(rel.Int./%) 35°

M^+ 246(8), 220(3), 218(3), 217(3), 206(100), 204(21), 193(16), 191(13), 179(66), 165(7), 152(13)

$m_1 \rightarrow m_2$	$m^* = m_2^2 / m_1$
246 206	172,50
206 179	155,53

4.5.12 12-Carboxymethyl-dibenzo[b e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (57)

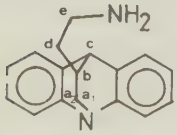


weiße Kristalle

1,23 g (0,005 mol) 12-Cyanomethyl-dibenzo[b e] - 1-aza - bicyclo [2.2.2]octadien (56) werden in ca. 30 ml konz. Salzsäure 10 Stunden bei 100 °C unter Rühren hydrolysiert. Nach dem Abkühlen wird mit wässriger Kaliumhydroxidlösung unter Eiskühlung und Rühren vorsichtig auf pH 6-7 eingestellt. Zur quantitativen Ausfällung der Säure läßt man einige Stunden in der Kälte stehen, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und kristallisiert aus Aethanol um.

Ausb.	ca. 60 % (Rohprodukt)
Fp.	ab 210° Zers.; bei 240° unter Zers. geschmolzen;
Summenformel	$C_{17}H_{15}NO$
Mol.-Masse	265,30
Ber. % Gef. %	C 76,96 H 5,70 N 5,28 C 76,50 H 5,75 N 5,07
^{1}H-NMR- ([D$_5$] Pyridin)	δ/ppm | J / Hz Hc d(1) 3,75 | Jcb = 2 Ha$_1$ q(1) 2,85 | Ja$_1$b=10; Ja$_1$a$_2$ = -14 Ha$_2$, Hb m (1) 2,4-1,8 Hd, Hd m (1) 1,8-1,2 Harom. m(8) 7,2-6,15
IR ν/cm^{-1} (KBr)	2955 u. 2925 u. 2860 (CH, CH$_2$), 1450(CH$_2$); 1145 (CH-O), 1685 (C=O v. COO$^\ominus$) 1245(C-O); um 2470 (-N-H, breit) (u. Tabelle 2)
MS m/e(rel.Int./%) 50°	M$^+$ 265(10), 263(5), 220(15), 218(13), 206(52), 204(23), 192(6), 180(100), 103(6), 158(25) $m_1 \rightarrow m_2$ | $m_2^2/m_1 = m^*$ 265 206 | 160,13

4.5.13 12-Aminoäthyl-dibenzo [b e] - 1-aza-bicyclo [2.2.2]octadien (61)



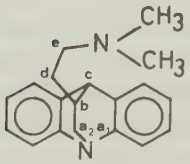
farbloses Öl

Zu 492 mg (0,002 mol) 12-Cyanomethyl-dibenzo[b e]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octadien (56), gelöst in 40 ml wasserfreiem Aether, werden 152 mg (0,008 mol) $LiAlH_4$ gegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluß wird 3 Stunden rückfließend erhitzt und der erkaltete Reaktionsansatz unter Eiskühlung vorsichtig mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Nach Zusatz von Natronlauge und kräftigem Schütteln bis zu einer sichtbaren Zweiphasentrennung wird mehrmals mit Aether ausgeschüttelt, die vereinigten Aetherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Base bleibt als farbloses Öl zurück.

Ausb.	94 %		
Fp.	-		
Summenformel	$C_{17}H_{18}N_2$		
Mol-Masse	250,33		
Ber. % Gef. %	C 81,56 H 7,25 N 11,19 C 81,38 H 7,34 N 10,98		
^{1}H-NMR -100 MHz- ($CDCl_3$)		δ /ppm	J / Hz
	Hc d(1)	4,1	Jcb = 2,5
	Ha_1 q(1)	3,23	Ja_1b=8,3; Ja_1a_2 = -12
	Ha_2 (1)		
	Hb, He m(3)	2,9-2,4	
	Hd m(2)	1,6-0,8	
	H_{NH_2} (verbr) s(2)	2,15	
	Harom. m(8)	7,3-7	
[illegible] cm^{-1}	2960-2920 (CH_2), 1460 (CH_2) 3380 u. 3310 (NH_2), 1135(C-N) (u. Tabelle 2)		

MS m/e(rel.Int./%) 35°	M^+ 250(33), 235(15), 233(8), 220(45), 207(29), 206(29), 204(16), 194(12), 192(16), 179(100), 165(8), 152(12) 30(18)

4.5.14 12-Dimethylaminoaethyl - dibenzo[b e] -1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (60)



farbloses Öl

11-Aminoaethyl-dibenzo [b e] 1-aza-bicyclo [2.2.2] octadien (60) wird analog der Vorschrift 4.5.10 (Verbindung 53) 3 Stunden bei 90 °C zur Reaktion gebracht und entsprechend aufgearbeitet.

Ausb.	ca. 80 %			
Summenformel	$C_{19}H_{22}N_2$			
Mol.-Masse	278,38			
Ber. % Gef. %	C 81,97 H 7,97 N 10,06 C 81,79 H 8,10 N 9,85			
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)			δ / ppm	J / Hz
	Hc	d(1)	4,1	Jcb = 3
	Ha_1	q(1)	3,35	Ja_1b=8,7; Ja_1a_2= 13,3
	Ha_2	(1)		
	Hb He	m(1) (2)	2,7-2	
	Hd	m(2)	1,5-0,8	
	$H_{N(CH_3)_2}$	s(6)		
	Harom	m(8)	7,5-6,9	
IR ν/cm^{-1} ($CHCl_3$)	2930-60 u. 2860 (CH_2); 1460 (CH_2); 2910 u. 2885 (CH v. N $(CH_3)_2$); (Tabelle 2)			

MS m/e(rel.Int./%) 80°	$M^{\ddagger}$ 275(3), 220(64), 218(7), 206(43), 204(14), 193(29), 179(93), 165(100), 152(14), 58 ($m_1 \rightarrow m_2$ | $m^* = m_2^2 / m_1$ 179 152 | 129,00

5. LITERATURVERZEICHNIS

5.1. REFERENZEN

1. H.FENNER, Dtsch.Apoth.-Ztg. **111**, 1495 (1971).
2. H.FENNER in The Phenothiazines and Structurally Related Drugs (Ed. J.S.FORREST, C.J.CARR undE.USDIN), S. 5, Raven-Press, New York 1974; und unveröffentliche Daten.
3. W.PÖLDINGER, Mod.Arzneim.-Ther. **1**, 35 (1976).
4. J.NEYE, Dissertation Berlin 1977.
5. S.M.H. van der KROGT, B.M.WEPSTER, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas **74**, 161 (1955).
6. C.A. Index Guide **73**, S. 805 G (1970).
7. W.KOENIGS, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **32**, 3607 (1899).
8. C.BLUM, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **62**, 891 (1929).
9. A.E.PORAI-KOSHITS, A.A.KHARKHAROV, Bull.Acad.Sci.USSR, Div.Chem.Sci. **1944**, 79; C.A. **39**, 1631 (1945).
10. A.W.HOMBERGER, H.JENSEN, J.Am.Chem.Soc. **48**, 800 (1926).
11. O.TSUGE, M.NISHINOHARA und M.TASHIRO, Bull.Chem.Soc.Jpn. **36**, 1477 (1963).
12. K.G.DAS, P.T.Funke, A.K.Bose, J.Am.Chem.Soc. **86**, 3729 (1964)
13. J.H.D.ELAND, C.J.DANBY, J.Chem.Soc. **1965**, 5935.
14. C.HOLLINS in Synthesis of Nitrogen Ring Compounds (Ed. BENN), S. 67, 81, 92, London 1924.
15. R.M.ACHESON in The Chemistry of Heterocyclic Compound (Ed. R.M.ACHESON), 2. Aufl., Vol. 9, S. , Interscience Publishers, New York 1973.
16. A.BERNTHSEN, Justus Liebigs Ann.Chem. **244**, 1 (1884).

17. F.M.HAMER, J.Chem.Soc. **137**, 995 (1930)-

18. H.J.SCHEIN, Reaction Mechanisms in Organic Chemistry, Monographie 6, Elsevier Publishing Company, 1967.

a) B.I.ARDASHEV, V.I.MINKIN, J.Gen.Chem.USSR **27**, 1343 (1957)

b) J.F.J.DIPPY, V.MOSS, J.Chem.Soc. **1952**, 2205.

19. N.P.BUU-HOI, J.C.R.LECOCQ, Acad.Sci.Paris **218**, 792 (1944).

20. N.P.BUU-HOI, J.Chem.Soc. **1946**, 791.

21. T.D.PERRINE, L.J.SARGENT, J.Org.Chem. **14**, 583 (1949).

22. W.E.ERNER, U.S.Pat. 3,019,227; C.A. **56**, 12864 h (1962).

23. C.W.C.HARVEY, D.Phil.Thesis, University of Oxford, Br.1970.

24. J.P.KOKKO, J.H.GOLDSTEIN, Spectrochim.Acta **19**, 1119 (1963).

25. R.A.ACHESON, in loc.cit. 15, S. 689.

26. N.E.SHARPLESS, R.B.BRADLEY und J.A.FERRETTI, OMS **6**, 115 (1974).

27. M.WILHELM und P.SCHMIDT, Helv.Chem.Acta. **52**, 1385 (1969).

28. K.F.TURCHIN, E.E.MIKHLINA, A.D.YANINA, V.YA.VOROB'EVA, L.N. YAKHONTOV und YU.N.SHEINKER, Khim.Geterotsikl.Soedin. **7**, 981 (1971).

29. L.N.YAKHONTOV und E.E.MIKHLINA, Khim.Geterotsikl.Soedin. 8, 1011 (1975).

30. V.ZANKER, H.H.MANTSCH und E.ERHARDT, Ann.Quim (Spain) **64**, 659 (1968).

31. P.BRÜESCH und Hs.H.GÜNTHARD, Spectrochim.Acta **22**, 877 (1966).

32. R.A.BOLTON, in loc.cit. 15, S. 711.

33. K.M.BAKER und A.FRIGERIO, J.Chem.Soc.Perkin Trans. 2 **1973**, 648.

34. R.G.KOSTYANOVSKY, E.E.MIKHLINA, E.I.LEVKOEVA und L.N.YAKHONTOV, OMS **3**, 1023 (1970).

35. R.G.BOLTON, D.Phil.Thesis, University of Oxford, Br. 1970.

36. H.ACHENBACH, J.WÖRTH, W.SCHNEIDER und H.BOCHOW, OMS **10**, 1111 (1975).

37. R.M.ACHESON, R.T.APLIN und R.G.BOLTON, OMS **8**, 95 (1974).

38. E.RENK und C.A.GROB, Helv.Chim.Acta **37**, 2119 (1954).

39. M.V.RUBTSOV und E.E.MIKHLINA, J.Gen.Chem. USSR **25**, 2275 (1955).

40. G.R.CLEMO und T.P.METCALFE, J.Chem.Soc. **152**, 1989 (1937).

41. L.H.STERNBACH und S.KAISER, J.Am.Chem.Soc. **74**, 2215 (1952).

42. M.V.RUTSOV und M.I.DOROKHOVA, Dokl.Akad.Nauk.SSSR **88**, 843 (1953); C.A. **48**, 3975 (1954).

43. C.A.GROB und E.RENK, Helv.Chim.Acta **37**, 1689 (1954).

44. M.V.RUBTSOV und L.N.YAKHONTOV, J.Gen.Chem.USSR **25**, 1697 (19 **25**, 1697 (1955).

45. M.V.RUBTSOV und L.N.YAKHONTOV, J.Anal.Chem.USSR **6**, 1133 (1955); C. **51**, 9209 (1958).

46. V.PRELOG und E.CERKOVNIKOV, Justus Liebigs Ann.Chem. **545**, 259 (1940).

47. L.N.YAKHONTOV in Advances in Heterocyclic Chemistry (Ed. A.R.KATRITZKY und A.J.BOOLTON), Vol. 11, S. 473, Academic Press, New York · London 1970.

48. E.RAJNER und E.CERKOVNIKOV, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **281**, 78 (1943).

49. A.J.ERMAKOV, YU.N.SHEINKER, E.E.MIKHLINA, A.D.YANINA, V.YA. VOROB'EVA, L.N.YAKHONTOV und R.G.KOSTYANOVSKI

50. J.ERNEST, Collect.Czech.Chem.Commun. **15**, 322 (1950).

51. A.D.YANINA, K.F.TURCHIN, E.E.MIKHLINA, L.N.YAKHONTOV und YU.N.SHEINKER, Chem.Heterocycl.Compd.USSR **8**, 199 (1972).

52. V.YA.FURSHTATOVA, E.E.MIKHLINA und M.V.RUBTSOV, J.Gen. Chem.USSR **29**, 477 (1959).

53. V.BRASCHLER, C.A.GROB und A.KAISER, Helv.Chim.Acta. **46**, 2646 (1963).

54. A.BERNTHSEN und F.MUHLERT, Chem.Ber. **20**, 1541 (1887).

55. a) F.ZYMALKOWSKI, Katalytische Hydrierungen im Organisch-chemischen Laboratorium, S. 208, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965;
b) ibid, S. 178.

56. M.KLEIMAN und S.WEINHOUSE, J.Org.Chem. **10**, 562 (1945).

57. C.PASCUAL, J.MEIER und W.SIMON, Helv.Chim.Acta **49**, 164 (1966).

58. E.E.MIKHLINA, V.YA.VOROB'EVA, K.F.TURCHIN, N.A.KOMAROVA, L.N.YAKHONTOV und YU.N.SHEINKER, Khim.Geterotsikl.Soedin **6**, 844 (1973).

59. O.EISLEB, Med. und chem. Abhandl. med. Forschungsstätten I.G.Farbenindustrie **3**, 41 (1936).

60. N.FISCHER, C.S.FRANKLIN, E.N.MORGAN und D.J.TIVEY, J.Chem.Soc. **1958**, 1411.

61. J.HINE und W.H.BRADER, J.Am.Chem.Soc. **77**, 361 (1955).

62. K.TORI, Y.TAKANO und K.KITAHONOKI, Chem.Ber. **97**, 2798 (1964).

63. K.TORI und K.KITAHONOKI, J.Am.Chem.Soc. **87**, 386 (1965).

65. R.REYNAUD und R.RUMPF, Bull.Soc.Chim.Fr. **1963**, 1803.

66. P.R.JEFFRIES, R.S.ROSICH und D.E.WHITE, Tetrahedron Lett. **1963**, 1853 (1967).

67. K.TORI, K.KITAHONOKI, Y.TAKARIO, H.TANIDA und T.TSUJI, Tetrahedron Lett. **1965**, 559.

68. a) W.KOENIGS, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **31**, 2364 (1898);
b) W.KOENIGS , ibid **34**, 4322 (1901);

c) W.KOENIGS und G.HAPPE, ibid. **36**, 2904 (1903);

d) A.LIPP und J.RICHARD, ibid. **37**, 737 (1904);

e) A.LIPP und E.ZIRNGIBL, ibid. **39**, 1045 (1906);

f) K.LÖFFLER und F.THIEL, ibid. **41**, 132 (1908);

g) K.LÖFFLER und F.STIETZEL, ibid. **42**, 124 (1909).

69. J.MEISENHEIMER, O.FINN und W.SCHNEIDER, Justus Liebigs Ann.Chem. **420**, 219 (1920).

70. N.KORNBLUM, B.TAUB und H.E.UNGNADE, J.Am.Chem.Soc. **76**, 3209 (1954).

71. I.SCHUMANN, R.BOISSONNAS, Helv.Chim.Acta. **35**, 2235 (1952).

72. C.AINSWORTH und N.R.EASTON, J.Org.Chem. **26**, 3776 (1961).

73. ESCHWEILER und CLARKE, Org.Reaktions V, S. 323, John Wiley und Sons, 1960.

74. A.GALAT und G.ELION, J.Am.Chem.Soc. **61**, 3585 (1939).

75. a) J.v.BRAUN, Chem.Ber. **70**, 989 (1937);

b) ibid. **73**, 1417 (1940).

76. Z.J.VEJDELEK und M.PROTIVA, Czech.Chem.Commun. **39**, 1596 (1974).

77. S.SENDA, K.HIROTA und I.NOTANI, J.Chem.Pharm.Bull. **22**, 1179 (1974).

78. L.FRIEDMAN und H.SHECHTER, J.Org.Chem. **25**, 877 (1960).

79. loc.cit. 55, S. .

80. E.E.MIKHLINA und M.V.RUBTSOV, J.Gen.Chem. **27**, 89 (1957).

81. E.V.DEHMLOW, Angew.Chem.internat.Edit. **13**, 170 (1974).

5.2. LEHR- UND FACHBUCHLITERATUR ZUR SPEKTROSKOPIE

5.2.1. NMR-Spektrometrie

H.SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin·Heidelberg·New York 1965.

L.M.JACKMAN und S.STERNHELL, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Edition, Pergamon Press, Oxford·New York·Toronto·Sydney·Braunschweig 1969).

R.H.BIBLE, Interpretation of NMR Spectra, Plenum Press, New York 1965.

D.H.WILLIAMS und J.FLEMING, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.

H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

F.A.BOVEY, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Academic Press, New York und London 1969.

P.DIEHL, E.Fluck und R.KOSFELD, Basic Principles and Progress, Vol. 1 und 5, Springer Verlag, Berlin·Heidelberg·New York 1969 bzw. 1971.

5.2.2. IR-Spektroskopie

F.SCHEINMANN, An Introduction to Spectroscopic Methods for the Identification of Organic Compounds, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford·New York·Toronto·Sydney·Braunschweig 1970.

L.J.BELLAMY, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Vol. 1, 3. Edition, Chapman and Hall, London 1975.

M.AVRAM, G.H.D.MATEESEN, Spectroscopie Infrarouge, 1970.

5.2.3. Massenspektrometrie

Q.N.PORTER und J.BALDAS, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, Wiley-Interscience, a Division of John Wiley & Sons, Inc., New York·London·Sydney·Toronto 1971.

H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI und D.H.WILLIAMS, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day, Inc., San Francisco·Cambridge·London·Amsterdam 1967.

L E B E N S L A U F

Geboren in Berlin	26. XI. 1942
Eltern: Maria-Anna Renner, geb. Friedrich, Kurt Renner	
Grundschule in Bremen	1949 - 1955
Kippenberg-Gymnasium in Bremen	1955 - Dez. 1960
Alliance Française in Paris	Jan. 1961 - Aug. 1961
Kippenberg-Gymnasium in Bremen	Aug. 1961 - Febr. 1963
Reifeprüfung	21. II. 1963
Apotheken-Praktikum, Einhorn-Apotheke in Bremen	Okt. 1963 - Okt. 1965
Pharmazeutische Vorprüfung	8. IX. 1965
Bismarck-Apotheke in Bremen	Okt. 1965 - Apr. 1966
Chemie-Studium FU Berlin	SS 1966 - SS 1967
Pharmazie-Studium FU Berlin	WS 1967/68 - SS 1970
Pharmazeutische Prüfung	27. V. 1970
Wissenschaftlicher TZA	1. X. 1970
Tutor	1. IV. 1971
Beginn der vorliegenden Dissertation	9. XI. 1971
Wissenschaftlicher Assistent	Dez. 1972 - Sept. 1976